



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

SABRINA SWAN SOUZA DA SILVA

**MICROORGANISMOS FOTOSSINTETIZANTES COMO POTENCIAL FONTE DE
MOLÉCULAS BIOATIVAS CONTRA *Leishmania* spp.: UMA REVISÃO**

RECIFE

2023

SABRINA SWAN SOUZA DA SILVA

**MICROORGANISMOS FOTOSSINTETIZANTES COMO POTENCIAL FONTE DE
MOLÉCULAS BIOATIVAS CONTRA *Leishmania* spp.: UMA REVISÃO**

Monografia apresentada ao curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora:

Profa. Dra. Raquel Pedrosa Bezerra
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE

Coorientadora:

M.a. Alessandra Frazão de Andrade
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE

RECIFE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S586m Silva, Sabrina Swan Souza da
Microrganismos fotossintetizantes como potencial fonte de moléculas bioativas contra *Leishmania* spp.: uma revisão / Sabrina Swan Souza da Silva. - 2023.
50 f. : il.
- Orientadora: Raquel Pedrosa Bezerra.
Coorientadora: Alexsandra Frazão de Andrade.
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em Ciências Biológicas, Recife, 2023.
1. Peptídeos. 2. Leishmaniose. 3. Atividade Antiparasitária. 4. Produtos Naturais. I. Bezerra, Raquel Pedrosa, orient. II. Andrade, Alexsandra Frazão de, coorient. III. Título

SABRINA SWAN SOUZA DA SILVA

**MICROORGANISMOS FOTOSSINTETIZANTES COMO POTENCIAL FONTE DE
MOLÉCULAS BIOATIVAS CONTRA *Leishmania* spp.: UMA REVISÃO**

Monografia apresentada ao curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas, avaliada no dia 14/08/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Raquel Pedrosa Bezerra (Orientadora)
Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

Profa. Dra. Elayne Cristine Soares da Silva (2ª titular)
Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

Prof. Dr. Fábio Henrique Portella Corrêa de Oliveira (3º titular)
Companhia Pernambucana de Saneamento - COMPESA

Dra. Rebeca Gonçalves de Melo (Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

RECIFE

2023

Dedico aos meus pais por todo apoio, e a todas as mulheres cientistas que lutam diariamente para produzir ciência no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos meus pais, Andréa e Edson, que sempre trabalharam duro para que sua filha pudesse alcançar o sonho de ser cientista. Obrigada, mãe e pai, por terem me alfabetizado e por me incentivarem a continuar firme e de cabeça erguida, por lutarem para abrir os meus caminhos e por cuidarem para que nunca me faltasse nada. Eu amo vocês infinito.

Agradeço ao Laboratório de Avanços em Biotecnologia de Proteínas e Tecnologia de Bioativos (LABIOPROTECBIO) e a todos os seus integrantes, especialmente ao grupo das microalgas, onde pude fazer boas amizades e compartilhar conhecimentos. Obrigada Dayane, Millena e Adricya, pela boa companhia durante o almoço e por toda ajuda durante esses anos.

A minha orientadora Raquel, pela oportunidade de conhecer, pesquisar e me apaixonar ainda mais pela biotecnologia. Obrigada pela paciência, empatia, aprendizado e principalmente por ter me aceito como aprendiz, a senhora é uma grande inspiração. Agradeço também à minha coorientadora e amiga Alexsandra, por estar sempre disponível para me ajudar a qualquer hora do dia. Obrigada por todos os ensinamentos e broncas, pela confiança nos meus processos, pelos conselhos e boas risadas. Obrigada por todo apoio durante esses anos, quando eu crescer eu quero ser como você!

Agradeço as minhas amigas Karol e Rebeca, por sempre estarem do meu lado, nos bons e nos maus momentos, por me ouvirem quando nem eu consigo mais ouvir e por todo carinho em mais de uma década de amizade, eu amo vocês. Aos bons amigos que pude fazer durante o curso: Natanael, Emilly, Laís, Luciene, Louise, Rhayanne, Camila, Paulo, Erick, Israel, Eduarda Morais, Eduarda Viana, Sérgio e Marcus, vocês tornaram minha graduação muito mais feliz e divertida.

Agradeço imensamente ao PET Biologia pela oportunidade de participar de um programa tão importante e que tanto me edificou, aos tutores Profa. Jaqueline e Prof. Mauro pelos ensinamentos, e aos amigos PETianos que pude conhecer e trabalhar junto. Uma vez PETiana, sempre PETiana!

Minha eterna gratidão à Universidade Federal Rural de Pernambuco, que me abrigou por todos esses anos. Sempre foi um sonho para mim poder fazer parte dessa comunidade. Agradeço também aos professores que contribuíram com a minha formação e tornaram tudo isso possível.

E por fim, obrigada a mim mesma, por não ter desistido do sonho da Sabrina de 6 anos. Por ter levantado todos os dias, mesmo nos momentos mais difíceis, e se dedicado para chegar até aqui. Ainda há um longo caminho a percorrer, mas estamos conseguindo!

RESUMO

As leishmanioses são doenças infecciosas causadas por parasitos protozoários do gênero *Leishmania* e representam um grave problema de saúde pública de impacto mundial, afetando milhares de pessoas todos os dias. As drogas atualmente disponíveis para tratamento são baseadas em antimoniais pentavalentes que possuem efeitos colaterais adversos com casos de resistência e ineficácia sendo relatados com frequência. Assim, os microrganismos fotossintéticos (microalgas e cianobactérias) são uma ampla fonte de compostos que podem ser utilizados no tratamento de diversas doenças, e que devido ao seu rápido crescimento aliado às suas mínimas exigências nutricionais, possuem custo reduzido na produção, tornando-os fortes candidatos como matéria-prima para o desenvolvimento de novos medicamentos. A pesquisa foi realizada em bases de dados como Google Scholar, ScienceDirect, National Center for Biotechnology Information (NCBI) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os termos isoladamente e em combinação para identificar os artigos: cyanobacteria, microalgae, photosynthetic microorganisms, bioactives, antileishmanial, antiprotozoal. Os critérios de inclusão para esta revisão foram artigos originais descrevendo a atividade antiparasitária de extratos ou compostos isolados de cianobactérias e microalgas frente à infecção por *Leishmania*. Além disso, as referências bibliográficas dos artigos incluídos foram checadas para identificar possíveis artigos elegíveis. No total, 11 artigos foram selecionados e analisados com base nas espécies de microrganismos, compostos bioativos e sua concentração mínima para reduzir 50% da população de parasitos (IC_{50}). As cianobactérias foram o grupo mais estudado, com ênfase no gênero *Lyngbya*, enquanto houve apenas um estudo utilizando três gêneros de microalgas (*Nannochloris* spp., *Picochlorum* sp. e *Desmochloris* sp.). Os estudos *in vitro* encontrados relataram o uso de peptídeos como principal bioativo com atividade anti-*Leishmania*, sendo o peptídeo ticonamida A, o que apresentou menor valor de IC_{50} (1,14 μ M), e os peptídeos almiramida B e almiramida C, os mais seletivos para o parasito, com valores de IS de 21.7 e 17.4, respectivamente. Diante disso, peptídeos de microrganismos fotossintéticos são uma fonte promissora para o desenvolvimento de futuros produtos farmacológicos contra a *Leishmania*.

Palavras-chave: Peptídeos; Leishmaniose; Atividade antiparasitária; Produtos naturais

ABSTRACT

Leishmaniasis are infectious diseases caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania* and represent a serious public health problem with global impact, affecting thousands of people every day. The drugs currently available for treatment are based on pentavalent antimonials that have adverse side effects with cases of resistance and ineffectiveness being frequently reported. Thus, photosynthetic microorganisms (microalgae and cyanobacteria) are a wide source of compounds that can be used in the treatment of various diseases, and due to their rapid growth combined with their minimum nutritional requirements, they have a reduced production cost, making them strong candidates as raw material for the development of new medicines. The search was conducted in databases such as Google Scholar, ScienceDirect, National Center for Biotechnology Information (NCBI) and Virtual Health Library (VHL) using the terms alone and in combination to identify the articles: cyanobacteria, microalgae, photosynthetic microorganisms, bioactives, antileishmanial, antiprotozoal. The inclusion criteria for this review were original articles describing the antiparasitic activity of extracts or compounds isolated from cyanobacteria and microalgae against *Leishmania* infection. Bibliographical references of the included articles were checked to identify possible eligible articles. In total, eleven articles were selected and analyzed based on the species of microorganisms, bioactive compounds, and their minimum concentration to reduce 50% of the parasite population (IC₅₀). Cyanobacteria were the most studied group, with an emphasis on the genus *Lyngbya*, while there was only one study using three genera of microalgae (*Nannochloris* spp., *Picochlorum* sp. and *Desmochloris* sp.). The *in vitro* studies found reported the use of peptides as the main bioactive with anti-*Leishmania* activity, with the ticonamide A peptide, which presented the lowest IC₅₀ value (1.14 μM), and the almiramide B and almiramide C peptides, the most selective for the parasite, with IS values of 21.7 and 17.4, respectively. Therefore, peptides from photosynthetic microorganisms are a promising source for the development of future pharmacological products against *Leishmania*.

Keywords: Peptides; Leishmaniasis; Antiparasitic activity; Natural products

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CO ₂	Dióxido de carbono
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
GBD	Global Burden of Disease
DALY	Disability Adjusted Life Years
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
µm	Micrômetro
spp	Espécies
OMS	Organização Mundial de Saúde
pH	Potencial hidrogeniônico
DHCR24	Dehidrocolesterol redutase-24
PTGR1	Prostaglandina redutase 1
HaCaT	Linhagem celular de queratinócitos imortais aneuploides da pele humana adulta
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IL-1β	Interleucina-1-beta
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IC ₅₀	Concentração mínima capaz de inibir a proliferação dos parasitos em 50%
CC ₅₀	Concentração citotóxica para causar 50% de morte em células viáveis do hospedeiro
ALDH	Aldeído desidrogenase
MAPK4	Proteína quinase 4 ativada por mitógeno
TOP2	DNA topoisomerase 2
IgG2a	Anticorpo específico de <i>Leishmania</i>
ERO	Espécies reativas de oxigênio
IFN-γ	Interferon-gama

MMP-9	Metalopeptidase 9
UV	Ultravioleta
L6	Célula mioblástica isolada do músculo esquelético de rato
PKS	Policetídeo sintase
NRPS	Peptídeo não ribossômico sintetase
Dhoya	Ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi-7-octanóico
Hmoya	Ácido 3-hidroxi-2-metil-7-octanóico
Atpoa	Ácido 3-amino-2,5,7-trihidroxi-8-feniloctanóico
µg	Micrograma
µM	Micromolar
CARMABI	The Caribbean Research and Management of Biodiversity
sp	Espécie

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Formas promastigota (A) e amastigota (B) de <i>Leishmania</i> spp.	18
Figura 2. Ciclo de vida de <i>Leishmania</i> spp.	19
Figura 3. Classificação das manifestações clínicas da Leishmaniose Tegumentar: localizada (A), disseminada (B), recidiva cútis (C), difusa (D) ou mucosa (E).	20
Figura 4. Situação de endemidade da Leishmaniose Cutânea no mundo, 2020.	21
Figura 5. Evolução clínica da Leishmaniose Visceral: fase aguda (A), período de estado (B) e período final (C).	22
Figura 6. Situação de endemidade da Leishmaniose Visceral no mundo, 2020.	22
Figura 7. Biorrefinaria de microrganismos fotossintetizantes.	26
Figura 8. Efeitos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de compostos fenólicos nas células dos hospedeiros vertebrados de <i>Leishmania</i> spp.	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1. AS LEISHMANIOSES	17
2.1.1. O gênero <i>Leishmania</i>	17
2.1.2. Ciclo Biológico	18
2.1.3. Formas clínicas em humanos.....	19
2.1.4. Tratamento em humanos.....	23
2.2. MICRORGANISMOS FOTOSSINTETIZANTES	24
2.2.1. Cultivo de microalgas e cianobactérias	24
2.2.2. Aplicações biotecnológicas.....	25
3. OBJETIVOS	28
3.1. OBJETIVO GERAL	28
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4. METODOLOGIA	29
4.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	29
4.2. CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE.....	29
4.3. SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1. MICROALGAS	35
5.2. CIANOBACTÉRIAS	36
5.2.1. <i>Aphanothece</i>	37
5.2.2. <i>Lyngbya</i>	37
5.2.3. <i>Microcystis</i>	39
5.2.4. <i>Moorea</i>	39
5.2.5. <i>Oscillatoria</i>	40
5.2.6. Outros gêneros	40

6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1. INTRODUÇÃO

Microrganismos fotossintetizantes, como microalgas e cianobactérias, representam um grupo filogeneticamente diverso, presente em habitats marinhos e de água doce (Hachica *et al.*, 2022). São organismos de crescimento rápido com baixa necessidade nutricional e hídrica, não requerem terra arável para cultivo e podem ser cultivados em culturas autotróficas, heterotróficas e mixotróficas (Das *et al.* 2011; Khan *et al.*, 2018; Molino *et al.*, 2020; Park & Lee, 2016).

Os microrganismos fotossintetizantes desempenham um papel crucial na promoção de energia limpa e um ambiente sustentável, ao fornecerem matéria-prima promissora para biocombustíveis e auxiliarem no tratamento de águas residuais (Cheng *et al.*, 2022). Em culturas mixotróficas e heterotróficas, eles têm sido utilizados na conversão de resíduos industriais, utilizando os diferentes constituintes dos efluentes para crescimento celular, resultando em uma fonte renovável potencialmente rica em produtos de valor agregado. Além disso, nas culturas autotróficas e mixotróficas, uma das vantagens é a possibilidade de reciclar o CO₂ dos processos industriais, garantindo uma forma de mitigar as emissões de gases de efeito estufa (Franco *et al.*, 2013; Morais *et al.*, 2009). Essa cogeração de insumos é atrativa, pois os custos de produção e o impacto ambiental podem ser reduzidos. Desta forma, a utilização de subprodutos industriais como matéria-prima em sistemas de biorrefinaria apresenta-se como uma alternativa para a produção de compostos bioativos, tanto do ponto de vista ambiental quanto econômico (Rodrigues, 2014).

Além de sua versatilidade de cultivo, devido à capacidade de sobreviver em diferentes habitats, as microalgas e cianobactérias podem sintetizar inúmeros metabólitos, como peptídeos, pigmentos, terpenóides, esteróides, aminoácidos, ácidos graxos, alcalóides e compostos polifenólicos (Dewi *et al.*, 2018; Veas *et al.*, 2020). Esses compostos têm se destacado no mercado comercial para produção de biopigmentos, marcadores fluorescentes e nutracêuticos (Demay *et al.*, 2019). Além disso, microrganismos fotossintetizantes têm atraído atenção devido às suas propriedades farmacológicas, como atividade antifúngica, antibacteriana, antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena, antiviral e antiprotozoária (Bule *et al.*, 2018; Martínez-Frances & Escudero-Oñate, 2018; Mutanda *et al.*, 2020; Niedermeyer, 2015).

As terapias atuais para Leishmaniose humana (conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*) apresentam diversos problemas como baixa eficácia, alta toxicidade, efeitos colaterais adversos aos hospedeiros, indução de resistência parasitária e

dificuldade de administração por ser, na maioria das vezes, uma droga injetável (Vontron-Sénécheau *et al.*, 2011; Yamthe *et al.*, 2017). Os tratamentos de primeira linha são antimoniais pentavalentes, como estibogluconato de sódio (Pentostam®) e antimoniato de meglumina (Glucantime®) (Yamthe *et al.*, 2020), que causam hepato e cardiotoxicidade (Álvarez-Bardón *et al.*, 2020; Rangel *et al.*, 2018). Outra opção terapêutica é a anfotericina B (Anforicin B®, Funtex B® e Unianf®), porém pode causar toxicidade renal e, embora a formulação lipossomal (Ambisome®) seja mais eficaz e segura, esse medicamento é caro, resultando em um elevado custo-benefício (Rangel *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2014; Yamthe *et al.*, 2017). Além disso, Miltefosine (Miltex®) foi o primeiro tratamento oral disponível para leishmaniose e seus efeitos colaterais são baixos em comparação com outras opções de tratamento, sendo os mais comuns distúrbios gastrintestinais e normalmente não levam à interrupção da terapia (Henten *et al.*, 2021).

Diante disso, a busca por alternativas terapêuticas que possam substituir ou ser incluídas de forma aditiva ao que é utilizado atualmente torna-se necessária para otimizar o esquema terapêutico e garantir segurança aos pacientes em tratamento. Esta revisão apresenta a atividade anti-*Leishmania* de metabólitos presentes em microrganismos fotossintetizantes e visa elucidar pesquisas futuras sobre novas alternativas de tratamentos naturais para a Leishmaniose.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. AS LEISHMANIOSES

As Leishmanioses se referem a um conjunto de doenças causadas por protozoários parasitos do gênero *Leishmania*, transmitidas aos seres humanos, animais domésticos e silvestres através do repasto sanguíneo de fêmeas de flebotomíneos infectados pertencentes ao gênero *Phlebotomus* no velho mundo e *Lutzomyia* no novo mundo (Alvar *et al.*, 2012), sendo o gênero *Lutzomyia* o principal vetor responsável pela transmissão da doença no Brasil (Brasil, 2017). Essas doenças podem ter manifestações clínicas diversas a depender da espécie de *Leishmania* envolvida e da resposta imune do hospedeiro, de úlceras localizadas até doenças sistêmicas potencialmente fatais se não tratadas (Burza *et al.*, 2018).

Apesar da estimativa de que ocorram entre 700.000 e 1,2 milhões de novos casos e 14.000 a 40.000 mortes por ano devido à doença em todo o mundo, a Leishmaniose faz parte das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) por causa da escassez no investimento em diagnóstico e controle (Mohan *et al.*, 2020), e é um importante problema de saúde pública que afeta as populações mais vulneráveis (Choi *et al.*, 2021). Em 2019, um estudo da Global Burden of Disease (GBD) informou que entre 498.000 e 862.000 novos casos foram estimados para ocorrer em cada ano, resultando em até 18.700 mortes e até 1,6 milhão de anos perdidos associados à incapacidade (indicador DALY - Disability-Adjusted Life-Years)

2.1.1. O gênero *Leishmania*

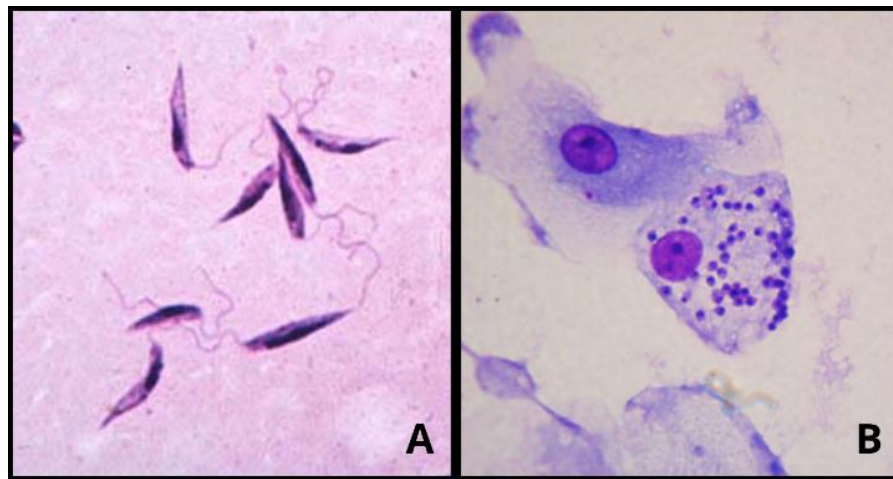
As *Leishmanias* estão distribuídas por todo globo e dado a variedade de espécies, estão sendo divididas geograficamente em Velho Mundo (Ásia, Oriente Médio, África e Sul da Europa) e Novo Mundo (Américas). Sistemáticamente estão organizados na ordem *Kinetoplastida*, Família *Trypanosomatidae*, Gênero *Leishmania*, divididos nos Subgêneros *Leishmania* e *Viannia* (Neves, 2005; Shaw, 1994), com base no desenvolvimento do organismo no trato digestivo do flebotomíneo (Mann *et al.*, 2021).

No Brasil, as espécies do subgênero *Leishmania* com maior importância clínica são a *L. (L.) amazonensis* e *L. (L.) chagasi*, responsáveis, respectivamente, pelas Leishmanioses Tegumentar Americana (LTA) e Leishmaniose Visceral (LV). Do subgênero *Viannia* as principais espécies de importância são a *L. (V.) braziliensis*, responsável pela LTA mucocutânea e cutânea, e a *L. (V.) guyanensis*, responsável apenas pela forma cutânea (Brasil, 2007; Brasil, 2014; Grimaldi & Tesh, 1993).

Existem duas formas evolutivas principais diferenciadas no ciclo de vida desse organismo: a forma amastigota ou aflagelada, e a forma promastigota ou flagelada (figura 1).

A forma promastigota é flagelada e extracelular, sendo encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e apresentando um cinetoplasto anterior ao núcleo. Quanto ao tamanho, as formas promastigotas têm variações, mesmo dentro da mesma espécie, medindo geralmente de 10 a 15 μm de comprimento e 2 a 3,5 μm de largura, incluindo um flagelo que é normalmente maior que o corpo. Já as formas amastigotas são caracterizadas por serem aflageladas e possuem um formato arredondado. Essas formas são observadas no hospedeiro vertebrado, em que se multiplicam por divisão binária no interior dos macrófagos e medem de 3 a 6 μm de comprimento por 4 a 6 μm de largura (Brasil, 2017; Neves, 2005; Silva, 2018).

Figura 1. Formas promastigota (A) e amastigota (B) de *Leishmania spp.*



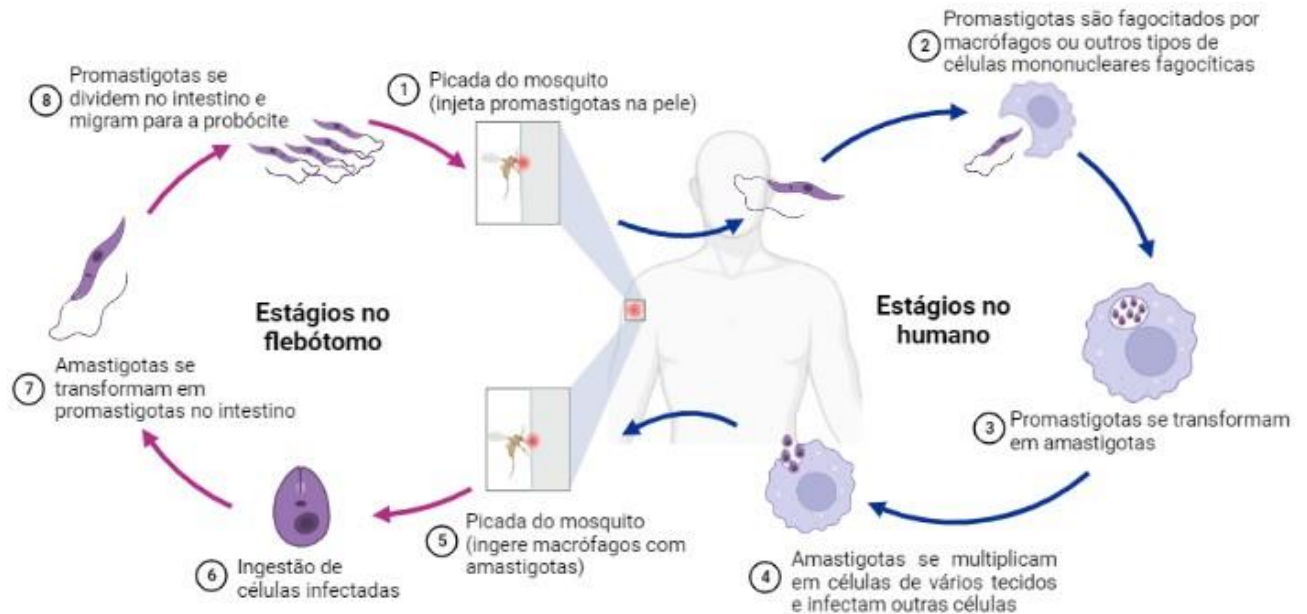
Fonte: Agência Fiocruz de Notícias, 2007 (A) e 2010 (B)

2.1.2. Ciclo Biológico

As espécies de *Leishmania* possuem um ciclo de vida heteroxênico (figura 2), apresentando dois estágios morfológicos: amastigota, que parasita as células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro mamífero, e promastigota, presente no trato intestinal do inseto vetor (Dedet, 2008; Oliveira, 2020; Tiwari *et al.*, 2019). O ciclo inicia quando o vetor infectado regurgita formas promastigotas metacíclicas (forma infectante) do parasito ao se alimentar do sangue do hospedeiro. Ao serem fagocitadas por diferentes células do sistema imune, as formas promastigotas se diferenciam em amastigotas e se reproduzem por fissão binária, provocando lise na célula devido a grande quantidade de parasitos, liberando as formas amastigotas que são rapidamente fagocitadas por outros macrófagos. O ciclo termina quando o vetor, ao alimentar-se do sangue de um hospedeiro infectado, acaba ingerindo os macrófagos com as formas amastigotas, que se dividem por fissão binária e passam por vários

estágios de desenvolvimento para retornar à forma promastigota metacíclica para serem inoculadas em outro hospedeiro vertebrado e dar início a um novo ciclo (Oliveira, 2020).

Figura 2. Ciclo de vida de *Leishmania* spp.



Fonte: adaptado de Centre of Disease Control and Prevention, 2017

2.1.3. Formas clínicas em humanos

2.1.3.1. Leishmaniose Tegumentar

A Leishmaniose Tegumentar (LT) ou cutânea é a apresentação mais comum de Leishmaniose, responsável por mais de 90% dos casos do Brasil, e é causada principalmente pelas espécies *Leishmania (L.) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (V.) braziliensis* (Sampaio, 2013).

As manifestações clínicas se dão por lesões cutâneas, com aparecimento de uma pápula que vai aumentando de tamanho até formar uma ferida recoberta por crosta ou secreção purulenta, bordas avermelhadas, que demoram para cicatrizar, podendo ser classificadas como localizada, disseminada, recidiva cútis, difusa ou mucosa (figura 3) (Brasil, 2017).

- I. A forma **cutânea localizada (figura 3A)** refere-se ao acometimento inicial da pele, que geralmente se manifesta como úlceras com propensão à cicatrização espontânea e apresenta uma resposta satisfatória ao tratamento. Essas lesões podem ocorrer isoladamente ou em múltiplas formas, chegando a até 20 lesões em um único segmento corporal.
- II. A **cutânea disseminada (figura 3B)** essa manifestação se caracteriza pelo surgimento de múltiplas lesões papulares com aparência acneiforme, afetando várias

áreas do corpo, comumente a face e o tronco. O número de lesões pode ser extenso, alcançando até centenas delas. Além disso, é importante destacar que nesta forma clínica há frequentemente o acometimento concomitante das membranas mucosas (cerca de 30% dos pacientes) e a ocorrência de manifestações sistêmicas, como febre, mal-estar geral, dores musculares, entre outros sintomas.

- III. A forma **recidiva cútis (figura 3C)** caracteriza-se pela ativação da lesão nas bordas, mesmo após a cicatrização da parte central, mantendo-se o fundo com aspecto cicatricial.
- IV. A forma **cutânea difusa (figura 3D)** constitui uma forma clínica incomum e grave da doença, observada em pacientes com anergia e deficiência específica na resposta imune celular aos antígenos da *Leishmania*. Ela se inicia de forma insidiosa, com uma única lesão e mostra pouca resposta ao tratamento. Com o tempo, evolui lentamente, resultando na formação de placas e múltiplas nodulações não ulceradas, que recobrem extensas áreas da pele.
- V. A forma **mucosa (figura 3E)** se manifesta através de lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores. É frequente que os pacientes com essa forma apresentem cicatrizes indicativas de lesões prévias. Além disso, alguns pacientes podem ter tanto lesões cutâneas como lesões nas mucosas em conjunto.

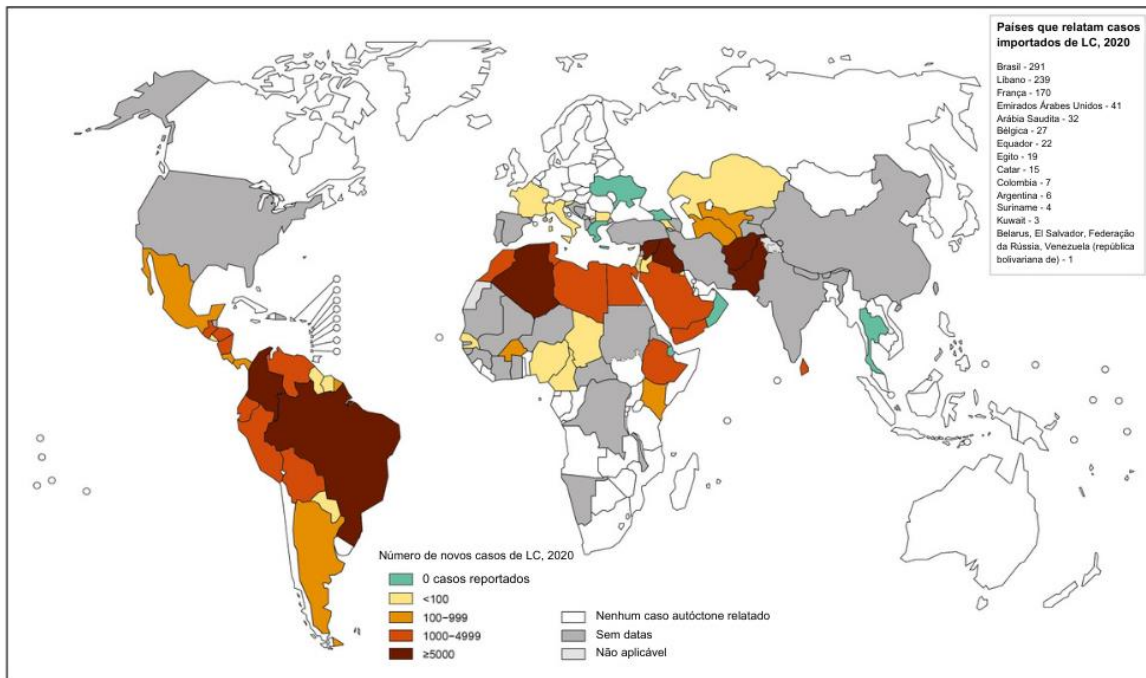
Figura 3. Classificação das manifestações clínicas da Leishmaniose Tegumentar: localizada (A), disseminada (B), recidiva cútis (C), difusa (D) ou mucosa (E).



Fonte: Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar, 2017

Cerca de 95% dos casos de LT ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central (figura 4). Estima-se que 600.000 a 1 milhão de novos casos ocorram anualmente em todo o mundo, mas apenas cerca de 200.000 são relatados à Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS, 2023).

Figura 4. Situação de endemicidade da Leishmaniose Cutânea no mundo, 2020.



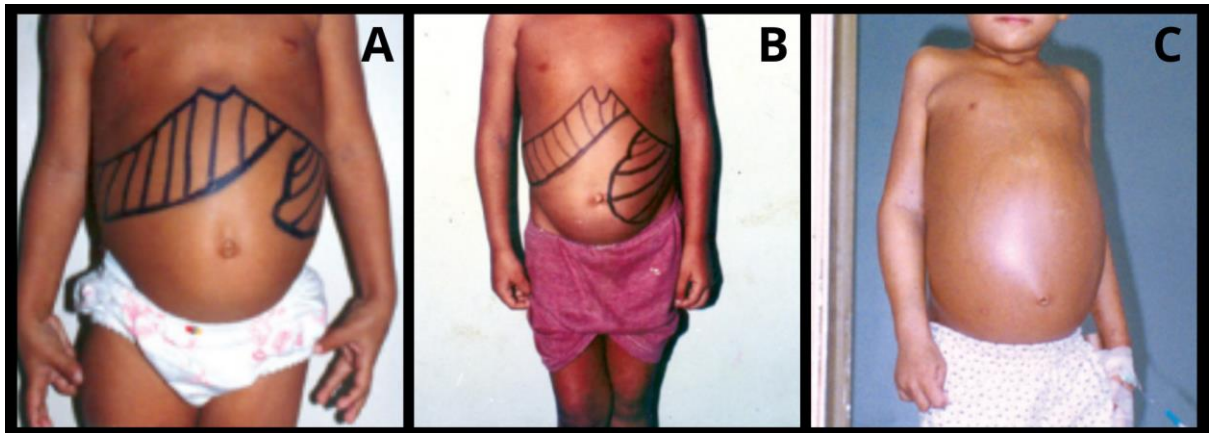
Fonte: traduzida da OMS, 2021.

2.1.3.2. Leishmaniose Visceral

A Leishmaniose Visceral (LV) ou calazar representa a manifestação mais grave da doença. No Brasil o principal agente etiológico são os protozoários da espécie *Leishmania (L.) infantum* e *Leishmania (L.) chagasi*. A infecção pode causar manifestações clínicas de intensidade variável, podendo ser discretas, moderadas ou graves a depender das características individuais dos acometidos, sendo fatal se não tratada devido ao envolvimento sistêmico causado pela presença de parasitos em órgãos como medula óssea, baço e fígado (Nogueira, 2018).

Entre os sintomas o indivíduo pode apresentar febre intermitente com semanas de duração, fraqueza, perda de apetite, anemia, aumento do baço e do fígado, comprometimento da medula óssea, problemas respiratórios, sangramentos na boca e nos intestinos (Brasil, 2014) (figura 5).

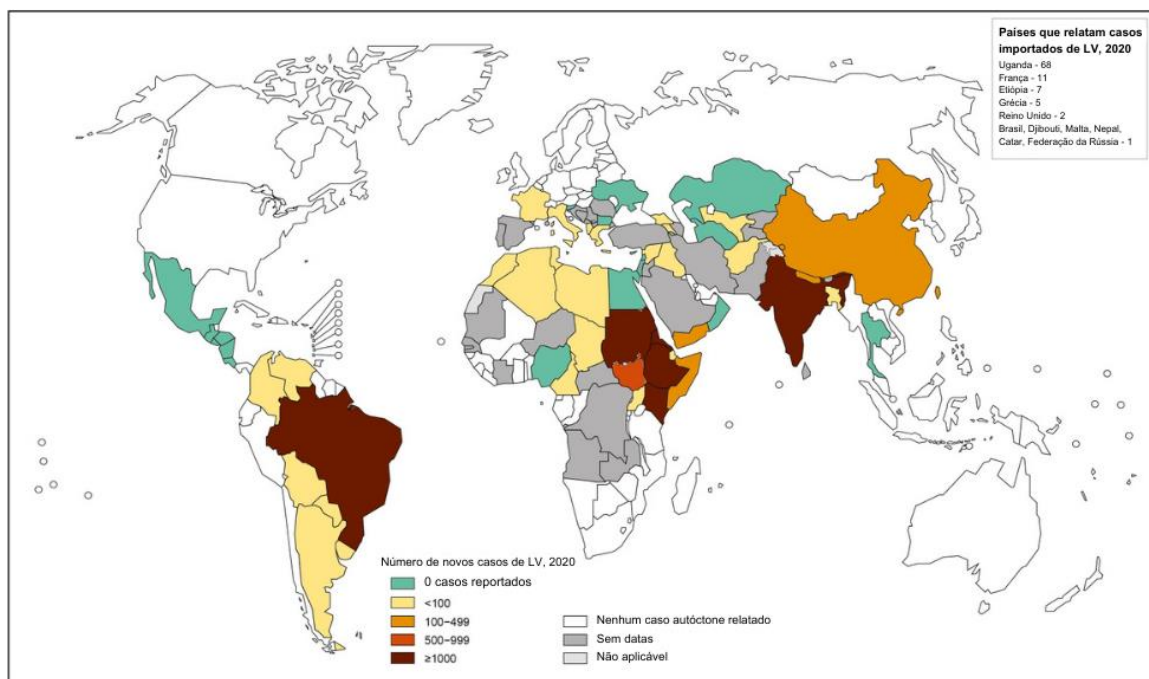
Figura 5. Evolução clínica da Leishmaniose Visceral: fase aguda (A), período de estado (B) e período final (C).



Fonte: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2014

Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de LV ocorram anualmente em todo o mundo, com apenas 25 a 45% relatados à OMS. A maioria dos casos ocorrem no Brasil, leste da África e Índia (figura 6) (OMS, 2023).

Figura 6. Situação de endemicidade da Leishmaniose Visceral no mundo, 2020.



Fonte: traduzida de OMS, 2021

2.1.4. Tratamento em humanos

Os antimoniais pentavalentes são as drogas de primeira escolha para o tratamento das Leishmanioses, disponíveis sob duas formas: o **antimoniato-N-metilglucamina** (Glucantime®) e o **estibogluconato de sódio** (Pentostam®), sendo o último não comercializado no Brasil (Yamthe *et al.*, 2017). O antimoniato-N-metilglucamina é distribuído pelo Ministério da Saúde em ampolas de 5 mL com administração exclusivamente parenteral (Brasil, 2010). Após a absorção, os antimoniais pentavalentes atingem uma grande concentração plasmática, entretanto a maior parte da dose é rapidamente excretada pelos rins nas primeiras 24 horas (Rees *et al.*, 1980), tornando necessária a administração de grandes doses para garantir a eficácia do tratamento (Sampaio, 2013). O mecanismo de ação se dá através da inibição da glicólise e oxidação de ácidos graxos, causando interferência no metabolismo oxidativo das formas amastigotas de *Leishmania* (Brasil, 2010). Os esquemas com antimoniais pentavalentes apresentam efeitos colaterais adversos como mialgia, cefaléia, febre, vômitos, tontura e edema no local da administração (Sampaio, 2013), além de hepato e cardiotoxicidade (Álvarez-Bardón *et al.*, 2020; Rangel *et al.*, 2018). Embora rara, a ocorrência de morte súbita geralmente está associada ao tempo prolongado de tratamento e com a dose elevada da droga (Sampaio, 2013).

Anfotericina B e **pentamidinas** são as drogas de segunda escolha caso não haja resposta satisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente, sendo a anfotericina B droga de primeira escolha para gestantes (Brasil, 2010). Seu mecanismo de ação se dá através da ligação preferencial com ésteres (ergosterol ou episterol) presentes na membrana plasmática das formas amastigotas e promastigotas da *Leishmania*. Os efeitos colaterais da anfotericina B são dose-dependentes, podendo ser altamente tóxica para as células do endotélio vascular, além de causar complicações renais. A **Anfotericina B Lipossomal**, por causa de seu custo elevado, é indicada aos pacientes graves de leishmaniose visceral, que desenvolveram insuficiência renal ou toxicidade cardíaca durante o uso do Antimoniato de N-metil-glucamina e de outras drogas de escolha não obtendo melhora ou cura clínica. As **pentamidinas** (isotionato e mesilato) possuem eficácia inferior e maiores efeitos colaterais do que os antimoniais pentavalentes e da anfotericina B, tais como anorexia, astenia, náusea, dor abdominal, hipoglicemia prolongada, taquicardia e outras arritmias, insuficiência renal e pancreatite que pode levar ao aparecimento de diabetes mellitus (Brasil, 2014).

A **miltefosina** é um composto anticancerígeno que sofreu avaliações experimentais que comprovaram sua eficácia para o tratamento de leishmanioses visceral, sendo a primeira

droga de uso oral. Sua atividade leishmanicida está relacionada à indução de morte celular semelhante a apoptose, com degradação do DNA, e com alterações na biossíntese de fosfolipídios e no metabolismo de lipídeos (Paris, 2004; Kaur & Rajput, 2014). No entanto, estudos indicam um perigoso potencial de teratogenicidade, impossibilitando o uso por mulheres grávidas. Além disso, é relatado que seu uso pode causar nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, bem como resistência do parasito (Santiago *et al.*, 2021).

Diante disso, visando o aprimoramento na terapêutica das Leishmanioses, é fundamental que haja uma busca por novos alvos e combinações medicamentosas para garantir eficiência e qualidade aos pacientes acometidos. O uso de bioativos obtidos de microrganismos fotossintetizantes é uma alternativa eficaz, simples e econômica para o desenvolvimento de novos agentes, além de sustentável pela utilização de fontes renováveis.

2.2. MICRORGANISMOS FOTOSSINTETIZANTES

Os microrganismos fotossintetizantes podem ser classificados como procarióticos, representado pelas cianobactérias, e eucarióticos, representado pelas microalgas (Derner *et al.*, 2006; Deviram *et al.*, 2019). Possuem uma grande diversidade filogenética e são encontrados individualmente ou em colônias em ambientes aquáticos ou terrestres, com ampla distribuição global (Silva, 2016).

Por causa de sua biodiversidade e distribuição, esses organismos são capazes de produzir inúmeros metabólitos que os permitiram prosperar em nichos e habitats extremos. Esses compostos apresentam bioatividades de grande importância comercial, desde a simples geração de biomassa para alimentos e rações até aplicações ecológicas e farmacêuticas (Hassan *et al.*, 2022; Pereira *et al.* 2015). Dentre as vantagens em relação a outros microrganismos para obtenção desses bioativos, as microalgas e as cianobactérias são organismos de baixa exigência nutricional, rápido crescimento e versatilidade de cultivo, o que as tornam atraentes como fonte de produtos biotecnológicos (Bertoldi *et al.*, 2008)

2.2.1. Cultivo de microalgas e cianobactérias

O cultivo de microrganismos fotossintetizantes demonstra-se eficiente e ecologicamente sustentável por causa de seu crescimento rápido, sem necessidade de terras aráveis e de aplicação de agrotóxicos, e pela capacidade de utilizar água não potável e meios de cultura a partir de resíduos industriais ou agrícolas (Bertoldi, *et al.*, 2008; Derner *et al.*, 2006; Silva, 2016).

O tipo de cultivo é determinado pela exigência nutricional das microalgas, podendo ser por meio de culturas autotróficas, heterotróficas e mixotróficas (Lopes *et al.*, 2014), que se diferem pela fonte de energia e carbono fornecida. No cultivo autotrófico, utiliza-se a luz como fonte de energia e CO₂ do ar como fonte de carbono. No heterotrófico, as microalgas utilizam como fonte de energia e carbono os compostos orgânicos. O cultivo mixotrófico utiliza o metabolismo autotrófico e heterotrófico, fazendo com que as microalgas assimilem de forma simultânea a luz, o CO₂ e os compostos orgânicos (Cardoso *et al.*, 2011; Franco *et al.*, 2013; Morais *et al.*, 2009)

Uma das vantagens relacionadas ao cultivo autotrófico e mixotrófico é a possibilidade de reciclagem do CO₂ resultante de processos industriais, garantindo, além da diminuição dos custos de produção, uma forma de mitigação das emissões de gases de efeito estufa. Por outro lado, o crescimento heterotrófico e mixotrófico oferece a possibilidade de aumentar a concentração celular e a produtividade de biomassa em larga escala (Franco *et al.*, 2013; Morais *et al.*, 2009).

Diante das necessidades comerciais, o cultivo desses organismos está sendo realizado em larga escala por meio de sistemas fechados (fotobiorreatores) ou abertos (tanques) (Das *et al.*, 2011; Silva, 2016). Nos fotobiorreatores, é possível controlar as condições de cultivo (como intensidade de luz, temperatura, pH, nutrientes e agitação) a fim de obter elevada produtividade com menor potencial de contaminação. Em sistemas abertos, apesar de requerer pouco investimento para construção e manutenção, o cultivo é realizado em lagoas artificiais sob condições naturais de iluminação e temperatura (Bertoldi, *et al.*, 2008; Derner *et al.*, 2006; Martins, 2019).

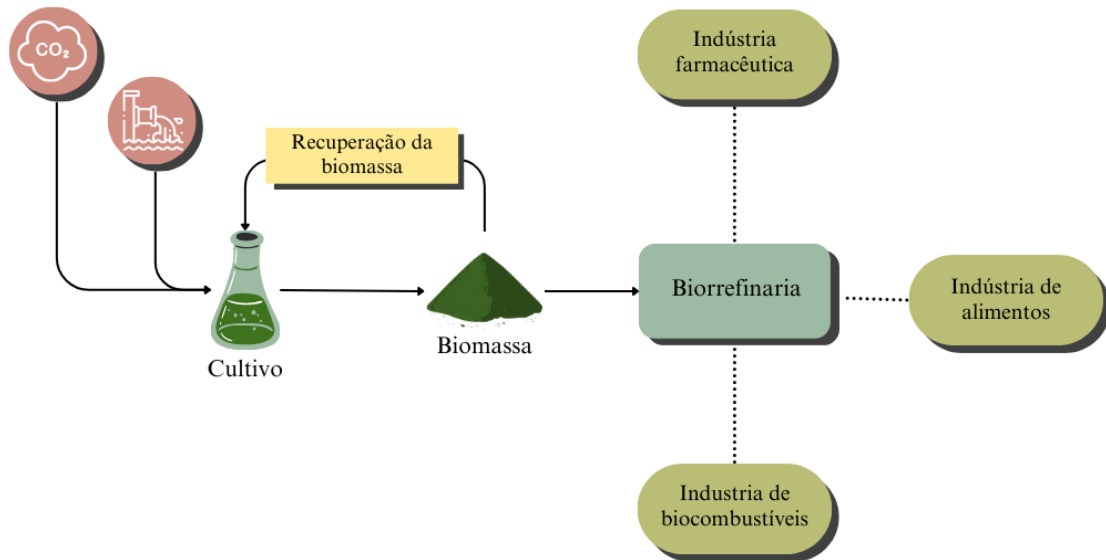
2.2.2. Aplicações biotecnológicas

Os microrganismos fotossintetizantes, além de exibirem uma ampla diversidade morfológica, são reconhecidos pela sua capacidade de sintetizar uma grande quantidade de biomoléculas, tais como polissacarídeos, lipídeos, pigmentos, proteínas e vitaminas, que vem agregando valor à biomassa desses organismos (Derner *et al.*, 2006; Martins, 2019).

Para obtenção desses bioativos, a produção de biomassa microalgal pode ser realizada de forma integrada usando o conceito de bioeconomia circular (Siddiki *et al.*, 2022), através do uso de resíduos industriais como uma maneira de diminuir os custos com nutrientes para o cultivo, tornando a produção tanto ambiental quanto economicamente vantajosa (Feng *et al.*, 2011). A biorrefinaria de microrganismos fotossintetizantes pode incluir a produção de biocombustíveis e/ou o refino de diversos produtos de valor agregado que podem ser utilizados

na alimentação de humanos e animais, na produção de fármacos e de cosméticos (figura 7) (Cheali *et al.*, 2016; Solis *et al.*, 2020).

Figura 7. Biorrefinaria de microrganismos fotossintetizantes



Fonte: a autora

Essas biomoléculas possuem diversas aplicações em alimentos, cosméticos, tratamento de águas residuais, energia e biocombustíveis. Adicionalmente, são capazes de atuar como agentes terapêuticos, desempenhando atividades anti-hipertensiva, analgésica, broncodilatadora, anti-inflamatória, antimicrobiana e antiparasitária (Bule *et al.*, 2018).

Estudos prévios relatam as diversas aplicações dos microrganismos fotossintetizantes na saúde (tabela 1). Sansone *et al.* (2017) verificaram a atividade antioxidante e reparadora de extratos etanólicos e aquosos de *Tetraselmis suecica* em células humanas cancerosas de pulmão (A549), demonstrado pelo aumento da expressão dos genes das proteínas dehidrocolesterol redutase-24 (DHCR24) e prostaglandina redutase 1 (PTGR1). Demay *et al.* (2021) relataram que o extrato aquoso de *Aliinostoc* sp. (PMC 881.14) foi capaz de aumentar ligeiramente a migração de células HaCat que podem ser úteis na cicatrização de feridas. Além disso, o extrato bruto de *Nostoc* sp. (PMC 881.14) inibiu a secreção de citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8.

Tabela 1. Aplicações terapêuticas de microrganismos fotossintetizantes descritas na literatura.

Microrganismo fotossintetizante	Atividade	Referência
Microalgas		
<i>Chlorella vulgaris</i>	Anticâncer	Skjånes <i>et al.</i> , 2021
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>		
<i>Scenedesmus obliquus</i>	Antiparasitária	Veas <i>et al.</i> , 2020
<i>Nannochloropsis oculata</i>		
<i>Tetraselmis suecica</i>	Antiparasitária	Veas <i>et al.</i> , 2020
	Antioxidante	Sansone <i>et al.</i> , 2017
Cianobactérias		
<i>Arthrospira platensis</i>	Antiparasitária	Veas <i>et al.</i> , 2020
<i>Nostoc</i> sp.	Anticâncer	Shishido <i>et al.</i> , 2019
	Anti-inflamatória	Demay <i>et al.</i> , 2021
<i>Allinostoc</i> sp.	Cicatrizante	Demay <i>et al.</i> , 2021
<i>Cyanobium</i> sp.	Antioxidante	Pagels <i>et al.</i> , 2020
	Anti-inflamatória	

Embora haja estudos que demonstram a diversidade bioativa de microrganismos fotossintetizantes, bem como seu potencial para tratamento de doenças, poucas espécies foram exploradas, havendo pouco conhecimento sobre a atividade terapêutica deste grupo, o que torna necessário mais estudos que avaliem sua capacidade de se tornarem agentes terapêuticos para o tratamento das Leishmanioses.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial das microalgas e das cianobactérias como produtoras de moléculas bioativas contra *Leishmania* spp. para novos tratamentos que possam substituir ou serem aditivos à terapia atualmente utilizada contra as Leishmanioses.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento bibliográfico sobre a atividade anti-*Leishmania* desempenhada por bioativos oriundos de microrganismos fotossintetizantes, bem como citotoxicidade, índice de seletividade e mecanismo de ação;
- Identificar quais os principais bioativos que desempenham atividade anti-*Leishmania* e se os métodos de extração podem estar relacionados com os resultados encontrados;
- Contribuir com os conhecimentos sobre potenciais fontes de novos tratamentos naturais para as Leishmanioses;

4. METODOLOGIA

4.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma revisão descritiva a partir do levantamento de dados por meio de busca eletrônica em plataformas de periódicos como Google Scholar, ScienceDirect, National Center for Biotechnology Information (NCBI) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para identificar artigos relevantes publicados sem restrição de idioma no período de 2007 a 2021. As seguintes palavras-chave foram usadas isoladamente e em combinação para identificar os artigos: “cyanobacteria”, “microalgae”, “photosynthetic microorganisms”, “bioactives”, “antileishmanial”, “antiprotozoal”. Além disso, as referências bibliográficas dos artigos incluídos foram checadas para identificar possíveis artigos elegíveis.

4.2. CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão para esta revisão foram artigos originais descrevendo a atividade antiparasitária de extratos ou compostos isolados de cianobactérias e microalgas frente à infecção por *Leishmania*. Os critérios de exclusão foram revisões, monografias, dissertações, teses, cartas, capítulos de livros, resumos apresentados em conferências, patentes e editoriais, bem como estudos utilizando plantas e macroalgas para avaliação da atividade antiparasitária.

4.3. SELEÇÃO DE ESTUDOS

Depois da remoção das duplicadas das datas bases, os títulos e resumos dos artigos foram analisados e aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos. Então, os textos completos de cada estudo selecionado foram revisados para confirmar a inclusão do estudo na revisão.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bioativos naturais obtidos de microrganismos fotossintetizantes vêm demonstrando promissores estudos *in vitro* com atividade anti-*Leishmania* devido a sua boa eficácia. Apenas 11 estudos foram selecionados com base nos critérios de elegibilidade, em que foi possível verificar que o bioativo mais estudado foram peptídeos oriundos de cianobactérias, com ênfase no gênero *Lyngbya*. Peptídeos são facilmente sintetizados, possuem *targets* específicos e alta seletividade, alto potencial de ação e baixa acumulação em tecidos (Skjånes *et al.*, 2021).

Informação sobre a ordem e a espécie de microrganismos fotossintetizantes, fonte de isolamento, tipo de cultivo, solvente de extração, compostos, espécie de *Leishmania* envolvida, IC₅₀ (concentração mínima capaz de inibir a proliferação dos parasitos em 50%), CC₅₀ (concentração citotóxica para causar 50% de morte em células viáveis do hospedeiro) e controle positivo, foram demonstrados na tabela 2.

Tabela 2. Atividade anti-*Leishmania* de bioativos oriundos de microrganismos fotossintetizantes

Ordem do microrganismo fotossintetizante	Microrganismo fotossintetizante	Fonte de Isolamento	Tipo de Cultivo	Solvente de Extração	Composto	Espécie de <i>Leishmania</i> (estágio)	Atividade (IC50 ou % de inibição)	CC50	Controle Positivo	Referência
Microalga										
Chlorellales	<i>Nannochloris sp. (SBL1)</i>	Mar Vermelho	Autotrófico	Metanol	Compostos fenólicos e carotenóides	<i>L. infantum</i> (promastigota)	62% de inibição em 250µg/mL	n/d	Anfotericina B	Pereira <i>et al.</i> (2015)
	<i>Nannochloris sp. (SBL4)</i>	Mar Vermelho	Autotrófico	Metanol	Compostos fenólicos e carotenóides	<i>L. infantum</i> (promastigota)	>80% de inibição em 250µg/mL	n/d	Anfotericina B	Pereira <i>et al.</i> (2015)
	<i>Picochlorum sp.</i>	Mar Vermelho	Autotrófico	Metanol	Compostos fenólicos e carotenóides	<i>L. infantum</i> (promastigota)	100% de inibição em 250µg/mL	n/d	Anfotericina B	Pereira <i>et al.</i> (2015)
Chlorocystidales	<i>Desmochloris sp.</i>	Mar Vermelho	Autotrófico	Metanol	Compostos fenólicos e carotenóides	<i>L. infantum</i> (promastigota)	>80% de inibição em 250µg/mL	n/d	Anfotericina B	Pereira <i>et al.</i> (2015)
Cianobactéria										
Chroococcales	<i>Aphanothece bullosa</i>		Autotrófico	Metanol	n/d	<i>L. donovani</i> (promastigota)	100% de inibição em 12 mg/mL	n/d	n/d	Kumar <i>et al.</i> (2013)

		Campo de arroz em torno da Universidade Banaras Hindu				<i>L. donovani</i> (amastigota)	100% de inibição em 24 mg/mL	n/d	n/d	Kumar <i>et al.</i> (2013)
<i>Microcystis aeruginosa</i>	Coleção de Cultura Eawag de Cianobactérias	Autotrófico	Metanol	Balgaciclamida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>150 µM	150 µM	n/d		Portmann <i>et al.</i> (2014)
				Balgaciclamida B	<i>L. donovani</i> (amastigota)	28 µM	150 µM	n/d		Portmann <i>et al.</i> (2014)
<i>Lyngbya aestuarii</i>	Lago Chilka	Autotrófico	Metanol	n/d	<i>L. donovani</i> (promastigota)	100% de inibição em 25,6 mg/mL	n/d	n/d		Kumar <i>et al.</i> (2013)
					<i>L. donovani</i> (amastigota)	>70% de inibição em 25,6 mg/mL	n/d	n/d		Kumar <i>et al.</i> (2013)
Oscillatoriales	<i>Lyngbya majuscula</i>	n/d	Diclorometano e metanol	Almiramida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>13,5 µM	113,1 µM	Anfotericina B		Sanchez <i>et al.</i> (2010)
				Almiramida B	<i>L. donovani</i> (amastigota)	2,4 µM	52,3 µM	Anfotericina B		Sanchez <i>et al.</i> (2010)
				Almiramida C	<i>L. donovani</i> (amastigota)	1,9 µM	33,1 µM	Anfotericina B		Sanchez <i>et al.</i> (2010)
				Carmabina A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>14,2 µM	n/d	Anfotericina B		Sanchez <i>et al.</i> (2010)

				Dragomabina	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>15,1 µM	n/d	Anfotericina B	Sanchez <i>et al.</i> (2010)
				Dragonamida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>15,2 µM	n/d	Anfotericina B	Sanchez <i>et al.</i> (2010)
				Dragonamida B	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>16,5 µM	n/d	Anfotericina B	Sanchez <i>et al.</i> (2010)
				Dragonamida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	6,5 µM	n/d	n/d	Balunas <i>et al.</i> (2010)
	Bocas del Toro	n/d	Acetato de etila (hexano)	Dragonamida E	<i>L. donovani</i>	5,1µM	n/d	n/d	Balunas <i>et al.</i> (2010)
				Herbamida B	<i>L. donovani</i> (amastigota)	5,9 µM	n/d	n/d	Balunas <i>et al.</i> (2010)
				Dudawalamida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>10µM	n/d	Anfotericina B	Almaliti <i>et al.</i> (2017)
<i>Moorea producens</i>	Habitats marinhos rasos	n/d	Diclorometano e metanol	Dudawalamida B	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>10µM	n/d	Anfotericina B	Almaliti <i>et al.</i> (2017)
				Dudawalamida D	<i>L. donovani</i> (amastigota)	2,6 µM	n/d	Anfotericina B	Almaliti <i>et al.</i> (2017)
<i>Oscillatoria nigroviridis</i>	Estação de pesquisa CARMABI	Autotrófico	Diclorometano e metanol	Viridamida A	<i>L. mexicana</i> (amastigota)	1,5 µM	n/d	Anfotericina B	Simmons <i>et al.</i> (2008)

<i>Oscillatoria sp.</i>	Areias rasas	n/d	Diclorometano e metanol	Venturamida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>20 μM	86 μM	Anfotericina B	Linington <i>et al.</i> (2007)	
				Venturamida B	<i>L. donovani</i> (amastigota)	> 19 μM	56 μM	Anfotericina B	Linington <i>et al.</i> (2007)	
<i>Symploca sp.</i>	Ilha Sunday	n/d	Diclorometano e metanol	Simplocamida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	>9,5 μM	n/d	n/d	Linington <i>et al.</i> (2008)	
<i>Tychonema sp.</i>	Lagoa de uma fábrica de açúcar	Autotrófico	Metanol	Ticonamida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	1,14 μM	13,65 μM	Miltefosina	Mehner <i>et al.</i> (2008)	
				Ticonamida B	<i>L. donovani</i> (amastigota)	1,6 μM	16,04 μM	Miltefosina	Mehner <i>et al.</i> (2008)	
Synechococcales	<i>Schizothrix sp.</i>	Parque Nacional Marinho de Portobelo	n/d	Diclorometano e metanol	Galinamida A	<i>L. donovani</i> (amastigota)	9,3 μM	10,4 μM	n/d	Linington <i>et al.</i> (2009)

Legenda: n/d, não detectado. Fonte: a autora.

5.1. MICROALGAS

As microalgas possuem uma gama de bioativos importantes com vasto interesse comercial (Pereira *et al.*, 2015), apesar de possuírem poucos estudos sobre a aplicação contra protozoários do gênero *Leishmania*. Pereira *et al.* (2013) reportaram que extratos metanólicos numa concentração de 250 µg/mL das microalgas *Nannochloris*, *Desmochloris* e *Picochlorum* isoladas do Mar Vermelho e cultivadas em condições autotróficas, inibiram o crescimento de *L. infantum* (MHOM/PT/88/IMT-151) depois de 48h. Nesses extratos foram identificados os compostos fenólicos ácido gálico, ácido salicílico e ácido cumárico, e os carotenóides neoxantina, violaxantina, luteína, cantaxantina, zeaxantina e β-caroteno (tabela 3) (Pereira *et al.*, 2015). Apesar da presença desses compostos não estarem correlacionadas com a atividade anti-*Leishmania*, outros trabalhos reportaram que os efeitos sinérgicos dos compostos fenólicos e carotenóides podem ter desempenhado uma atividade (Afolayan *et al.*, 2018; Alves *et al.*, 2017; Keshav *et al.*, 2021; Lopes *et al.*, 2020; Monzote *et al.*, 2016.)

Tabela 3. Compostos fenólicos e carotenóides (mg/g) presentes nos extratos metanólicos das microalgas *Nannochloris* spp. (SBL1 e SBL4), *Picochlorum* sp. e *Desmochloris* sp.

	Compostos fenólicos			Carotenóides					
	Ácido gálico	Ácido cumárico	Ácido salicílico	Neoxantina	Violaxantina	Luteína	Zeaxantina	Cantaxantina	β-caroteno
<i>Nannochloris</i> sp. (SBL1)	0,06	0,06	n/d	0,2	0,16	1,29	0,51	n/d	1,08
<i>Nannochloris</i> sp. (SBL4)	n/d	0,07	0,14	0,06	0,15	0,19	0,10	n/d	1,19
<i>Desmochloris</i> sp.	n/d	0,07	n/d	0,11	0,05	0,60	0,48	n/d	0,61
<i>Picochlorum</i> sp.	0,11	0,35	0,64	1,45	0,44	0,89	0,54	1,15	0,52

Legenda: n/d, não detectado. Fonte: adaptado de Pereira *et al.* (2015).

Compostos fenólicos e carotenóides são fitoquímicos conhecidos com propriedades farmacológicas. Entre os compostos fenólicos, hexil p-cumarato derivado do ácido p-cumárico, demonstrou atividade leishmanicida contra formas amastigotas de *L. braziliensis* através da inibição das enzimas aldeído desidrogenase (ALDH), proteína quinase 4 ativada por mitógeno (MAPK4) e DNA topoisomerase 2 (TOP2), que são essenciais para o crescimento do parasito (Lopes *et al.*, 2020). Ácido gálico e elágico inibiram o crescimento formas promastigotas de *L. major* induzindo alta atividade imunomoduladora evidenciada pelo aumento da capacidade

fagocitária, volume lipossomal, aumento de nitrito e de cálcio nos macrófagos dos hospedeiros (Alves *et al.*, 2017). Além disso, o ácido gálico pode inibir o parasito *L. donovani* pela modulação da condição imune do hospedeiro e agindo como imunomodulador pelo aumento dos níveis de IgG2a (anticorpo específico de *Leishmania*), produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) (Keshav *et al.* 2021), e indução da produção de citocinas, especialmente IFN- γ , que contribui para uma resposta inflamatória (figura 8) (Monzote *et al.*, 2016). Entre os carotenoides, apenas a luteína foi descrita com atividade anti-*Leishmania*. Afolayan *et al.* (2018) demonstraram que a luteína extraída de folhas secas de *Bridelia ferruginea* possui atividade contra *L. donovani*. Além disso, a luteína é capaz de induzir um aumento na produção de citocinas (Milani *et al.*, 2016).

Figura 8. Efeitos *in vitro* e *in vivo* de compostos fenólicos nas células dos hospedeiros vertebrados de *Leishmania* spp.



Legenda: ALDH, aldeído desidrogenase; TOP2, topoisomerase 2; MPK4, proteína quinase 4 ativada por mitógeno; IgG2a, anticorpo específico para *Leishmania*; ROS, Espécies Reativas de Oxigênio; IFN- γ , interferon-gama. Fonte: a autora.

5.2. CIANOBACTÉRIAS

As cianobactérias, conhecidas como algas verde azuladas, são um grupo diverso de procariotos fotossintéticos que apresentam estratégias celulares, mecanismos fisiológicos e adaptações que permitem a colonização de diversos ambientes aquáticos e terrestres. É conhecida pela diversidade de compostos metabólicos com propriedades farmacológicas, como produtos antifúngicos, inibidores enzimáticos, imunoestimulantes, citotóxicos e antiprotozoários (Kumar *et al.*, 2013; Mi *et al.*, 2017; Rivas & Rojas, 2019), porém, até o momento, foram encontrados apenas 10 gêneros avaliados quanto à atividade anti-*Leishmania*:

Aphanothece, *Lyngbya*, *Microcystis*, *Moorea*, *Oscillatoria*, *Schizothrix*, *Symploca* e *Tychonema*.

5.2.1. *Aphanothece*

Aphanothece é um gênero de cianobactérias pertencentes à ordem *Chroococcales* que são capazes de formar colônias adaptadas para flutuar em ambientes de água salgada. Estudos anteriores mostraram o potencial de aplicação desse gênero em tratamentos de efluentes e produção de proteína unicelular (Jacob-Lopes *et al.*, 2008). Além disso, diterpenóides e ácidos majusculóides de *A. bullosa* foram relatados com propriedades antibacterianas (Kumar *et al.*, 2014).

Kumar *et al.* (2013) cultivaram *A. bullosa* por 60 dias em condições autotróficas e fizeram aplicações de extratos metanólicos nas formas amastigotas e promastigotas (1×10^6 cel/mL) de *L. donovani* (MHOM/IN/80/Dd8). Os parasitos foram expostos às concentrações de 0,75, 1,50, 3,75, 5,625, 7,500 e 15,000 mg/mL do extrato metanólico de *A. bullosa* e a porcentagem de sobrevivência dos parasitos foi avaliada pela contagem de promastigotas móveis e pelo uso de azul de tripano em amastigotas. A letalidade completa de promastigotas foi obtida com 12,0 mg/mL em 24h e a de amastigotas foi de 24,0 mg/mL em 48h. A microfotografia dos promastigotas e amastigotas de *L. donovani* revelou reduções no número e na motilidade flagelar na presença do extrato, o que pode ter reduzido a viabilidade.

5.2.2. *Lyngbya*

Lyngbya é um gênero de cianobactéria autotrófica unicelular que forma filamentos com bainhas em camadas ou estratificadas, comumente conhecidas como "cabelo de sereia" e "erva-de-fogo" (Beasley, 2020), presente tanto em ambientes de água doce quanto de água salgada (Caires, 2020). Espécies pertencentes a esse gênero são conhecidas por produzirem metabólitos biologicamente ativos, principalmente peptídeos lineares e depsipeptídeos com aminoácidos não proteicos, que podem demonstrar potente citotoxicidade (Maru & Uemura, 2012).

A cianobactéria *L. majuscula* foi coletada de raízes de mangue no Parque Marinho Bocas del Toro (costa do Caribe) e extraída com diclorometano e metanol, o que permitiu a identificação de uma grande quantidade de peptídeos (Sanchez *et al.*, 2010). Almiramida B e C demonstraram uma poderosa ação leishmanicida *in vitro* contra *L. donovani* com valores de IC₅₀ variando entre 2,4 e 1,9 μ M, respectivamente. Além disso, ambos peptídeos se apresentaram seletivos com valores de CC₅₀ de 52,3 e 33,1 μ M e Índice de Seletividade de 21,7 e 17,4, respectivamente. Em sua estrutura, a cadeia lipídica insaturada no N-terminal aumenta

a afinidade do peptídeo pela membrana do parasita, favorecendo a lise. Além disso, a porção lipídica também pode contribuir para a aquisição de uma conformação biologicamente ativa do peptídeo (Rivas & Rojas, 2019). No entanto, a almiramida A foi inativa na concentração de 13,5 μM , o que indica a necessidade de um terminal insaturado na cadeia lateral para mostrar atividade.

Os compostos carmabina A, dragomabina, dragonamidas A e B, testados em paralelo, demonstraram que apesar da semelhança com almiramida B e C, foram inativos mesmo em concentrações mais altas testadas (>14,2 μM , >15,1 μM , >15,2 μM , >16,5 μM , respectivamente). A presença de uma amida primária em peptídeos N-metilados é insuficiente para demonstrar efeitos leishmanicidas. Além disso, estibogluconato de sódio (Pentostam®) e miltefosina (Milteforan®) foram utilizados como controle positivo para comparação *in vitro*, com IC_{50} 44,7 e 0,5 μM , respectivamente.

Ao usar acetato de etila (hexano) como solvente, Balunas *et al.* (2010) identificaram a presença de dragonamida A, dragonamida E e herbamina B na cianobactéria *L. majuscula*, que exibiu atividade contra formas amastigotas de *L. donovani* (LD-1S/MHOM/SD/00-cepa 1S). Sanchez *et al.* (2010) relataram que a dragonamida A possui atividade antiparasitária com valor de IC_{50} de 6,5 μM . No entanto, a dragonamida B demonstrou-se inativa, indicando a necessidade de um terminal aromático para demonstrar qualquer atividade. Dragonamida E e herbamina B apresentaram atividade *in vitro* com valor de IC_{50} de 5,1 e 5,9 μM , respectivamente.

Diferentes tipos de solventes podem levar a identificação de bioativos distintos. Apesar do uso de diclorometano e metanol também permitir o isolamento de dragonamida A e B da cianobactéria *L. majuscula*, a dragonamida A extraída com acetato de etila demonstrou uma melhor atividade de inibição.

O extrato metanólico de *L. aestuarii*, cultivado em condições autotróficas, apresentou atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. donovani* na concentração de 25,6 mg/mL, mas contra formas amastigotas, o extrato não demonstrou ser completamente letal, mesmo após 48h. Isso indica maior resistência dos amastigotas em comparação aos promastigotas. A microfotografia de promastigotas e amastigotas de *L. donovani* mostrou reduções no número e na motilidade flagelar na presença do extrato (Kumar *et al.*, 2013). De acordo com Kumar *et al.* (2014), *L. aestuarii* pode sintetizar dragonamida C, um peptídeo ativo contra *Plasmodium falciparum*, *Leishmania* spp. e *Trypanosoma cruzi*.

5.2.3. *Microcystis*

Microcystis é um gênero de cianobactérias unicelulares de água doce e são caracterizadas por pequenas células organizadas em colônias. Algumas espécies, como a *M. aeruginosa*, são responsáveis pela produção de neurotoxinas e hepatotoxinas, como a microcistina (Thuan *et al.*, 2019). No entanto, esses compostos podem servir como padrões confiáveis para avaliar riscos humanos e ambientais, ferramentas valiosas na pesquisa de biologia molecular e celular, agentes eficazes contra o crescimento de algas e componentes essenciais na produção de drogas anticancerígenas (Geada *et al.*, 2019).

M. aeruginosa (EAWAG 251) cultivada em condições autotróficas apresentou os peptídeos balgaciclâmida A e B em seus extratos metanólicos com atividade contra *L. donovani* (MHOM-ET-67/L82), com valores de $IC_{50} >150 \mu\text{M}$ para balgaciclâmida A e $28 \mu\text{M}$ para balgaciclâmida B. Esses compostos não exibiram toxicidade para células L6 até a concentração de $150\mu\text{M}$. Isso sugere que o grau de insaturação dos anéis heterocíclicos pode estar correlacionado com a atividade biológica (Portmann *et al.*, 2014).

5.2.4. *Moorea*

Moorea é um gênero de cianobactéria filamentosa abundante em regiões marinhas tropicais de águas rasas, como recifes de corais, praias e manguezais, onde frequentemente formam tapetes extensos. As espécies pertencentes a esse gênero são ricas em metabólitos secundários, que podem ser combinados pelos genes biossintéticos da policetídeo sintase (PKS) e do peptídeo não ribossômico sintetase (NRPS), sendo de grande interesse farmacológico (Engene *et al.*, 2012).

O isolamento de quatro compostos (dudawalamida A, B, C e D) da cianobactéria *Moorea producens* (PNG-04/22/06-2) coletado na Baía de Dudawali em Papua Nova Guiné e extraído com diclorometano foi relatado por Almaliti *et al.* (2017). Esses compostos são estruturalmente parecidos com depsipeptídeos, que já demonstraram diversas atividades antiparasitárias e ensaios antitumorais (Ding *et al.*, 2018). As dudawalamidas A e B apresentaram atividade leishmanicida contra *L. donovani* (WR2801) com valores de IC_{50} menores que $10\mu\text{M}$. Dudawalamida D foi relativamente potente com IC_{50} de $2,6 \mu\text{M}$ enquanto dudawalamida C não apresentou atividade, mostrando que pequenas diferenças na configuração e sequência de resíduos podem alterar a bioatividade. As mudanças entre os resíduos 1-3 na forma estrutural de dudawalamida A (R-Dhoya, L-Lac e L-Ala) e dudawalamida D (S-Dhoya, L-Val, N-Me-L-Val) resultam em uma diferença de pelo menos 5 vezes na inibição de *Leishmania*. Apesar dos resíduos 1 e 2 dos compostos dudawalamida B e D serem semelhantes

(S-Dhoya e L-Val), a dudawalamida B tem menor atividade contra *Leishmania*, sendo o resíduo 3 (N-Me-L-Phe e N-Me-L-Val, respectivamente) o responsável por essa diferença de atividade.

5.2.5. *Oscillatoria*

Oscillatoria é um gênero de cianobactéria filamentosa comum em ambientes de água doce, incluindo fontes termais. Em estudos anteriores, esses gêneros apresentaram citotoxicidade, atividades antioxidantes e antimicrobianas (Zanchett & Oliveira-Filho, 2013) e foram conhecidos por produzir vitaminas, minerais e peptídeos com atividade antiprotozoária (Nair & Bhimba, 2013).

O. nigro-viridis (OSC3L) foi isolada de um conjunto de *L. majuscula* coletada na Estação de Pesquisa CARMABI e cultivada em condições autotróficas. O uso de diclorometano como solvente permitiu a descoberta de dois novos lipopeptídeos, viridamida A e B, com um terminal incomum de éster metílico de prolina. Viridamida A apresentou atividade antiparasitária *in vitro* contra *L. mexicana*, com IC₅₀ de 1.5 µM. A cadeia lipídica insaturada aumenta a afinidade do peptídeo pela membrana do parasita favorecendo a lise (Simmons *et al.*, 2008). Linington *et al.* (2007) descrevem uma atividade antiparasitária de possíveis metabólitos de uma espécie pertencente ao gênero *Oscillatoria* que foi coletada na enseada da baía de Buenaventura e extraída com diclorometano e metanol. Os compostos venturamida A e B apresentaram baixa atividade *in vitro* contra *L. donovani*, com IC₅₀ >20µM e >19µM, respectivamente. Anfotericina B foi utilizada como controle positivo com IC₅₀ de 80 ng/mL.

5.2.6. Outros gêneros

O gênero *Schizothrix* pertence à ordem *Oscillatoriales* e são encontrados tanto em ambientes salinos quanto em ambientes de água doce, e em ambientes terrestres como em madeiras ou solos (Komárek *et al.*, 2003). Uma espécie de *Schizothrix* foi coletada em um recife perto de Piedras Gallinas, e usado para extrair um peptídeo linear com terminação N,N-dimetil-isoleucina: galinamida A, com diclorometano e metanol, que mostrou atividade *in vitro* contra *L. donovani* com um IC₅₀ de 9,3 µM e citotoxicidade para Células Vero de 10,4 µM. Peptídeos lineares com grupos terminais N,N-dimetil-isoleucina são uma classe de agentes terapêuticos com propriedades antiparasitárias (Linington *et al.*, 2009). Segundo Boudreau *et al.* (2019), a galinamida A também continha um resíduo de 2S,3S-N,N-dimetil isoleucina e era um inibidor extremamente potente e altamente seletivo da catepsina L humana. Quando comparada pela seletividade do substrato, a catepsina L humana demonstra semelhança funcional com a

catepsina L de *L. mexicana*. A hipótese é que os inibidores adaptados à catepsina L humana terão cruzamento significativo com enzimas parasitárias.

O gênero *Symploca* pertence à ordem *Oscillatoriales* e é composto por colônias filamentosas que são encontradas em solos úmidos, rochas, ambiente marinho e fontes termais. Esse gênero tem apresentado estruturas químicas que demonstram distintas atividades biológicas, como anticancerígena, citotóxica e inibidora de proteassoma (Armstrong, 2016). A cianobactéria marinha *Symploca* sp. foi coletada na Ilha Sunday em Papua Nova Guiné e seu extrato celular foi obtido a partir dos solventes diclorometano e metanol. Isso levou à identificação de um composto depsipeptídeo, a simplocamida A, que demonstrou atividade antiparasitária *in vitro* contra *L. donovani* com $IC_{50} > 9,5 \mu M$. A simplocamida A apresenta forte atividade inibitória da serina protease e espera-se que a especificidade e a potência desses inibidores também sejam influenciadas por interações com regiões mais distantes das proteases devido ao alto índice de seletividade para quimotripsina. Além disso, os autores indicam o interesse em investigar o potencial da simplocamida A como um inibidor de proteassoma (Linington *et al.*, 2008).

Mehner *et al.*, (2008) coletaram *Tychonema* sp. de uma lagoa de uma fábrica de açúcar (águas residuais) perto de Braunschweig (Alemanha) e a cultivou em condições autotróficas. A biomassa foi liofilizada e extraída com diclorometano, acetato de etila e metanol. Os autores isolaram e descreveram a atividade de dodecapeptídeos cíclicos, ticonamida A e B, que contêm o novo β -aminoácido, ácido 3-amino-2,5,7-trihidroxi-8-feniloctanóico (Atpoa). Segundo os autores, uma das funções naturais do β -aminoácido poderia ser o aumento da estabilidade proteolítica em relação às peptidases, o que sustenta a função ecológica desses metabólitos. Ticonamida A e B foram testados contra *L. donovani* (MHOM-ET-67/L82), e ambos mostraram atividade antiparasitária com IC_{50} de $1,14 \mu M$ e $1,6 \mu M$, citotoxicidade para células L6 foi de $4,11 \mu g/mL$ e $4,83 \mu g/mL$, e miltefosina (Milteforan®) foi usado como controle positivo com $0,101 \mu g/mL$ e $0,116 \mu g/mL$, respectivamente.

6. CONCLUSÃO

Dentre os microrganismos fotossintéticos, os peptídeos de cianobactérias têm chamado a atenção, embora sua biomassa possa apresentar outros bioativos. Destes, a maioria são capazes de atuar através da lise de membrana dos parasitos. O gênero *Lyngbya* foi o mais estudado, porém o peptídeo ticonamida A isolado do gênero *Tychonema* apresentou o menor valor de IC₅₀ (1,14 μM). Em relação às microalgas, embora a quantidade de compostos fenólicos identificados pareça ter alguma relação com maior atividade anti-*Leishmania*, os resultados ainda são incipientes, pois não há muitos estudos, o que impede uma melhor conclusão sobre os efeitos dos compostos.

Doenças causadas por protozoários, como a Leishmaniose, representam um grave problema de saúde pública com impacto mundial, afetando milhares de pessoas todos os anos. Os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento apresentam efeitos colaterais adversos e casos de resistência e ineficácia estão sendo relatados com maior frequência, sendo que esses entraves podem estar relacionados ao estado nutricional e imunológico do indivíduo acometido. Os microrganismos fotossintéticos, embora pouco explorados para o tratamento da Leishmaniose, são uma ampla fonte de compostos que podem ser utilizados no tratamento de diversas doenças, e que devido ao seu rápido crescimento aliado às suas necessidades nutricionais mínimas, apresentam baixo custo de produção, tornando-os fortes candidatos como matéria-prima para o desenvolvimento de novos medicamentos.

No entanto, são propostos mais ensaios *in vitro*, *in vivo* e clínicos para avaliar completamente o seu potencial. A compreensão dos metabólitos elucidará o mecanismo de ação e seus efeitos no hospedeiro e parasita, bem como a dinâmica na evolução da doença e ausência de recorrência. Sem estes testes, é impossível o reconhecimento médico-terapêutico adequado de produtos com microrganismos fotossintéticos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFOLAYAN, M. *et al.* Chemical and biological studies on *Bridelia ferruginea* grown in Nigeria. **Natural Product Research**, v. 33, n. 2, p. 287-291. 2018. DOI: 10.1080/14786419.2018.1440225
- ALIANÇA, A. S. S. *et al.* The *in vitro* Biological Activity of the Brazilian Brown Seaweed *Dictyota mertensii* against *Leishmania amazonensis*. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 14052–14065. 2014. DOI:10.3390/molecules190914052
- ALMALITI, J. *et al.* Dudawalamides A–D, Antiparasitic Cyclic Depsipeptides from the Marine Cyanobacterium *Moorea producens*. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 6, p. 1827–1836. 2017. DOI:10.1021/acs.jnatprod.7b00034
- ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e35671. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>
- ÁLVAREZ-BARDÓN, M. *et al.* Screening Marine Natural Products for New Drug Leads against Trypanosomatids and Malaria. **Marine Drugs**, v. 18, n. 4, p. 187. 2020. DOI:10.3390/md18040187
- ALVES, M. M. d. M. *et al.* Gallic and ellagic acids: two natural immunomodulator compounds solve infection of macrophages by *Leishmania major*. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v. 390, p. 893–903. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1387-y>
- ARMSTRONG, L. **Investigação química e biológica de microrganismos marinhos e o uso de redes moleculares como ferramenta na busca por substâncias bioativas em cianobactérias marinhas do gênero *Symploca***. 2016. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016. DOI:10.11606/T.60.2017.tde-10042017-164340.
- ARRUDA, C. *et al.* Green Propolis: Cytotoxic and Leishmanicidal Activities of Artepillin C, p-Coumaric Acid, and Their Degradation Products. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 30, n. 2, p. 169–176. 2020. DOI:10.1007/s43450-020-00043-3
- BALUNAS, M. J. *et al.* Dragonamide E, a Modified Linear Lipopeptide from *Lyngbya majuscula* with Antileishmanial Activity. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 1, p. 60–66. 2010. DOI:10.1021/np900622m
- BEASLEY, V. R. Harmful Algal Blooms (Phycotoxins). **Reference Module In Earth Systems And Environmental Sciences**. 2020. DOI:10.1016/B978-0-12-409548-9.11275-8
- BERTOLDI, F.; SANT'ANNA, R.; OLIVEIRA, J. Revisão: biotecnologia de microalgas. **B.CEPPA**, v. 26, n. 1, p. 9-20. 2008.
- BOUDREAU, P. D. *et al.* Design of gallinamide A analogs as potent inhibitors of the cysteine proteases human cathepsin L and *Trypanosoma cruzi* cruzain. **Journal of Medicinal Chemistry**. 2019. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b00294
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. 2ª edição. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2ª edição. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1ª edição, 5ª reimpressão. Brasília, 2014.

BULE, M. H. *et al.* Microalgae as a source of high-value bioactive compounds. **Frontiers in Bioscience**, 10(1):197–216. 2018. DOI:10.2741/s509

BURATTI, F. M. *et al.* Cyanotoxins: producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation. **Archives of Toxicology**, v. 91, n. 3, p. 1049–1130. 2017. DOI:10.1007/s00204-016-1913-6

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**. v. 392, n.10151, p. 951-970. 2018. DOI:10.1016/s0140-6736(18)31204-2

CAIRES, T.A. 2020. *Lyngbya* in Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB108025>.

CARDOSO, A. S.; VIEIRA, G. E.; MARQUES, A. K. Uso de microalgas para obtenção de biocombustíveis. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 9, p. 542-549, 2011.

CHEALI, P. *et al.* Economic risk analysis and critical comparison of optimal biorefinery concepts. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 10, n. 4, p. 435–445. 2016. DOI:<https://doi.org/10.1002/bbb.1654>

CHENG, P. *et al.* Integrated marine microalgae biorefineries for improved bioactive compounds: A review. **Science of The Total Environment**. v. 817, n. 152895. 2022. DOI:10.1016/j.scitotenv.2021.152895

CHOI, H.L. *et al.* The global procurement landscape of leishmaniasis medicines. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. v. 15, n. 2, p.e0009181. 2021. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009181>

DAS, P. *et al.* Two phase microalgae growth in the open system for enhanced lipid productivity. **Renewable Energy**, v. 36, n. 9, p. 2524-2528. 2011. DOI:10.1016/j.renene.2011.02.002

DEDET, J. Protozoan Diseases: Leishmaniasis. **International Encyclopedia of Public Health**, p. 367–371. 2008. DOI:10.1016/b978-012373960-5.00488-3

DEMAY, J. *et al.* Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Wound-Healing Properties of Cyanobacteria from Thermal Mud of Balaruc-Les-Bains, France: A Multi-Approach Study. **Biomolecules** v. 11, n.1, p. 28. 2021. DOI:10.3390/biom11010028

DEMAY, J. *et al.* Natural products from cyanobacteria: Focus on beneficial activities. **Marine Drugs**, v. 17, n. 6, p. 320. 2019. DOI:10.3390/md17060320

- DERNER, R. *et al.* Microalgas, produtos e aplicações. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 6, p. 1959-1967. 2006. DOI: 10.1590/S0103-84782006000600050
- DEVIRAM, G. *et al.* Applications of microalgal and cyanobacterial biomass on a way to safe, cleaner and a sustainable environment. **Journal of Cleaner Production**, p. 119770. 2019. DOI: 10.1016/j.jclepro.2019.119770
- DEWI, I. C. *et al.* Chapter 12 - Anticancer, Antiviral, Antibacterial and Antifungal Properties in Microalgae. In: LEVINE, I. A. & FLEURENCE, J. **Microalgae in Health and Disease Prevention**. Academic Press, p. 235-261. 2018. DOI:10.1016/b978-0-12-811405-6.00012-8
- DING, C. *et al.* Benderamide A, a Cyclic Depsipeptide from a Singapore Collection of Marine Cyanobacterium cf. *Lyngbya* sp. **Marine Drugs**. v. 16, n. 11, p. 409. 2018. DOI: 10.3390/md16110409
- ENGINE, N. *et al.* *Moorea producens* gen. nov., sp. nov. and *Moorea bouillonii* comb. nov., tropical marine cyanobacteria rich in bioactive secondary metabolites. **International Journal Of Systematic And Evolutionary Microbiology**, v. 62, n. Pt 5, p. 1171–1178. 2012. DOI:10.1099/ijs.0.033761-0
- FENG, Y.; LI, C. & ZHANG, D. Lipid production of *Chlorella vulgaris* cultured in artificial wastewater medium. **Bioresource Technology**, v. 102, n. 1, p. 101–105. 2011. DOI:10.1016/J.BIORTECH.2010.06.016
- FRANCO, A. *et al.* Biodiesel de microalgas: avanços e desafios. **Química Nova**, v. 36, n. 3, p. 437-448. 2013. DOI: 10.1590/S0100-40422013000300015
- FOULADVAND, M. *et al.* Evaluation of *in vitro* anti-Leishmanial activity of some brown, green and red algae from the Persian Gulf. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 15, p. 597-600, 2011.
- GEADA, P. *et al.* Evaluation of disruption/permeabilization methodologies for *Microcystis aeruginosa* as alternatives to obtain high yields of microcystin release. **Algal Research**, v. 42, p. 101611. 2019. DOI: 10.1016/j.algal.2019.101611
- HACHICA, R. *et al.* Biomolecules from Microalgae and Cyanobacteria: Applications and Market Survey. **Applied Sciences**, v. 12, n. 4, p. 1924. 2022. DOI:10.3390/app12041924
- HENTEN, S. V. *et al.* Miltefosine for the treatment of cutaneous leishmaniasis—A pilot study from Ethiopia. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 15, n. 5, p. e0009460. 2021. DOI:10.1371/journal.pntd.0009460
- JACOB-LOPES, E. *et al.* Biomass production and carbon dioxide fixation by *Aphanothece microscopica* Nägeli in a bubble column photobioreactor. **Biochemical Engineering Journal**, v. 40, n. 1, p. 27–34. 2008. DOI:10.1016/j.bej.2007.11.013
- KAUR, G.; RAJPUT, B. Comparative Analysis of the Omics Technologies Used to Study Antimonial, Amphotericin B and Pentamidine Resistance in *Leishmania*. **Journal of Parasitology Research**, v. 2014. 2014.

KESHAV, P., GOYAL, D. K., KAUR, S. Antileishmanial potential of immunomodulator gallic acid against experimental murine visceral leishmaniasis. **Parasite Immunol.** v. 43, p. 599– 612. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/pim.12875>

KHAN, M. I. *et al.* The promising future of microalgae: current status, challenges, and optimization of a sustainable and renewable industry for biofuels, feed, and other products. **Microb Cell Fact**, v. 17, n. 1, p. 36. 2018. DOI:10.1186/s12934-018-0879-x

KIURU, P. *et al.* Exploring Marine Resources for Bioactive Compounds. **Planta Medica**, v. 80, n. 14, p. 1234-1246. 2014. DOI:10.1055/s-0034-1383001

KOMÁREK, J.; KLING, H.; KOMÁRKOVÁ, J. Filamentous cyanobacteria. **Freshwater Algae of North America**, 117–196. 2003. DOI:10.1016/b978-012741550-5/50005-2

KUMAR, M. *et al.* Cyanobacteria, *Lyngbya aestuarii* and *Aphanothece bullosa* as antifungal and antileishmanial drug resources. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 3, n. 6, p. 458–463. 2013. DOI:10.1016/s2221-1691(13)60096-9

KUMAR, M. *et al.* Identification and structure elucidation of antimicrobial compounds from *Lyngbya aestuarii* and *Aphanothece bullosa*. **Cellular & Molecular Biology**, v. 60, n. 5, p. 82-89. 2014. DOI: 10.14715/cmb/2014.60.5.14

LEE, S.-M. *et al.* Recent Advances in the Discovery of Novel Antiprotozoal Agents. **Molecules**, v. 24, n. 21, p. 3886. 2019. DOI:10.3390/molecules24213886

LININGTON, R. G. *et al.* Antimalarial Peptides from Marine Cyanobacteria: Isolation and Structural Elucidation of Gallinamide A. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 1, p. 14–17. 2009. DOI:10.1021/np8003529

LININGTON, R. G. *et al.* Symplocamide A, a Potent Cytotoxin and Chymotrypsin Inhibitor from the Marine Cyanobacterium *Symploca* sp. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 1, p. 22–27. 2008. DOI:10.1021/np070280x

LININGTON, R. G. *et al.* Venturamides A and B: Antimalarial Constituents of the Panamanian Marine Cyanobacterium *Oscillatoria* sp. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 3, p. 397–401. 2007. DOI:10.1021/np0605790

LOPES, D. *et al.* Cultivo de microalgas para a produção de biodiesel: potencial a ser explorado. **Revista Eletrônica de Energia**, v. 4, n. 1, p. 65-74. 2014.

LOPES, S. P. *et al.* Alkyl and Aryl Derivatives Based on p-Coumaric Acid Modification and Inhibitory Action against *Leishmania braziliensis* and *Plasmodium falciparum*. **Molecules**, v. 25, n. 14, p. 3178. 2020. DOI:10.3390/molecules25143178

MANN, S. *et al.* A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 8, p. 121–132. 2021. DOI:10.1007/s40475-021-00232-7

MARTÍNEZ-FRANCÉS, E. & ESCUDERO-OÑATE, C. Cyanobacteria and Microalgae in the Production of Valuable Bioactive Compounds. **Microalgal Biotechnology**. 2018. DOI:10.5772/intechopen.74043

MARTINS, C. **Avaliação de alguns métodos de extração de substâncias bioativas de microalgas**. 2019. Dissertação (Mestrado) - Curso de química medicinal - Universidade da beira interior, Covilhã. 2019.

MARU, N. & UEMURA, D. Sea-Originated Cytotoxic Substances. **Advances in Food and Nutrition Research**, p. 171–184. 2012. DOI:10.1016/b978-0-12-416003-3.00010-x

MEHNER, C. *et al.* A Novel β -Amino Acid in Cytotoxic Peptides from the Cyanobacterium *Tychonema* sp. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2008, n. 10, p. 1732–1739. 2008. DOI:10.1002/ejoc.200701033

MILANI, A. *et al.* Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1290–1324. 2016. DOI:10.1111/bph.13625

MI, Y. *et al.* New Peptides Isolated from Marine Cyanobacteria, an Overview over the Past Decade. **Marine Drugs**, v. 15, n. 5, p. 132. 2017. DOI:10.3390/md15050132

MOHAN, S. *et al.* Estimating the global demand curve for a leishmaniasis vaccine: A generalisable approach based on global burden of disease estimates. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 6, p. e0010471. 2022. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010471

MOLINO, A. *et al.* Recent developments in supercritical fluid extraction of bioactive compounds from microalgae: Role of key parameters, technological achievements and challenges. **Journal of CO₂ Utilization**, v. 36, p. 196–209. 2020. DOI:10.1016/j.jcou.2019.11.014

MONZOTE, L. *et al.* In-vitro and In-vivo Activities of Phenolic Compounds Against Cutaneous Leishmaniasis. **Records of Natural Products**, v. 10, n. 3, p. 269-276. 2016.

MORAIS, K. *et al.* *Phaeodactylum tricornutum* microalgae growth rate in heterotrophic and mixotrophic conditions. **Engenharia Térmica** (Thermal Engineering), v. 8, n. 1, p. 84-89. 2009.

MUTANDA, T. *et al.* Biotechnological Applications of Microalgal Oleaginous Compounds: Current Trends on Microalgal Bioprocessing of Products. **Frontiers in Energy Research**, v. 8, p. 598803. 2020. DOI:10.3389/fenrg.2020.598803

NAIR, S.; BHIMBA, B.V. Bioactive potency of cyanobacteria *Oscillatoria* spp. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 2, p. 611-612. 2013.

NIEDERMEYER, T. Anti-infective Natural Products from Cyanobacteria. **Planta Medica**, v. 81, n. 15, p. 1309–1325. 2015. DOI:10.1055/s-0035-1546055

NOGUEIRA, R. **Leishmaniose visceral em São Luís: uma avaliação após a descontinuidade do programa de controle de zoonoses**. 2018. Dissertação (Mestrado) -

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/CCBS, Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2018.

OLIVEIRA, B. **Avaliação Imunológica De Peptídeos De *Leishmania (Viannia) Braziliensis* Como Potenciais Candidatos Vacinais Para A Leishmaniose Tegumentar.** 2020. Tese (Doutorado) - Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Leishmaniasis. 2023.

PAGELS, F. *et al.* Bioactive potential of Cyanobium sp. pigment-rich extracts. *Journal of Applied Phycology*, v. 32, p. 3031–3040. 2020. DOI:10.1007/s10811-020-02213-1

PARK, H., & LEE, C.-G. Theoretical Calculations on the Feasibility of Microalgal Biofuels: Utilization of Marine Resources Could Help Realizing the Potential of Microalgae. **Biotechnology Journal**, v. 11, n. 11, p. 1461–1470. 2016. DOI:10.1002/biot.201600041

PARIS, C; LOISEAU, P. M.; BORIES, C. Miltefosine induced apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 48, p. 852. 2004

PEREIRA, H. *et al.* Biological Activities and Chemical Composition of Methanolic Extracts of Selected Autochthonous Microalgae Strains from the Red Sea. **Marine Drugs**, v. 13, n. 6, p. 3531–3549. 2015. DOI:10.3390/md13063531

PEREIRA, H. *et al.* Isolation and fatty acid profile of selected microalgae strains from the Red Sea for biofuel production. **Energies**, v. 6, n. 6, p. 2773–2783. 2013. DOI:10.3390/en6062773

PORTMANN, C. *et al.* Balgacyclamides, Antiplasmodial Heterocyclic Peptides from *Microcystis aeruginosa* EAWAG 251. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 3, p. 557–562. 2014. DOI:10.1021/np400814w

PORTMANN, C. *et al.* Isolation of Aerucyclamides C and D and Structure Revision of Microcyclamide 7806A: Heterocyclic Ribosomal Peptides from *Microcystis aeruginosa* PCC 7806 and Their Antiparasite Evaluation. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 11, p. 1891–1896. 2008. DOI:10.1021/np800409z

RANGEL, K. C. *et al.* Antileishmanial activity of the Antarctic red algae *Iridaea cordata* (*Gigartinales; Rhodophyta*). **Journal of Applied Phycology**, 2018. DOI:10.1007/s10811-018-1592-1

REES, P. H. *et al.* Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Lancet**, v. 2, n. 8188, p. 226-9, 1980.

RIVAS L; ROJAS, V. Cyanobacterial peptides as a tour de force in the chemical space of antiparasitic agents. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 664, p. 24–39. 2019. DOI: 10.1016/j.abb.2019.01.030

RODRIGUES, D. **Microalgal Biorefinery: Production Of High Added Value Chemicals From Agroindustrial Waste**. 85 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2014.

SAMPAIO, G. **Estudo comparativo entre o antimoniato-n-metilglucamina (glucantime®) e o isotionato de pentamidina (pentacarinat®) em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar**. 2013. Tese (mestrado) - Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2013.

SANCHEZ, L. M. *et al.* Almiramides A–C: Discovery and Development of a New Class of Leishmaniasis Lead Compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 10, p. 4187–4197. 2010. DOI:10.1021/jm100265s

SANSONE, C. *et al.* The green microalga *Tetraselmis suecica* reduces oxidative stress and induces repairing mechanisms in human cells. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1. 2017. DOI:10.1038/srep41215

SANTIAGO, A. S; PITA, S. S. R; GUIMARÃES, E. T. Leishmaniasis treatment, current therapy limitations and new alternative requirements: A narrative review. **Research, Society and Development**, v.10, n.7, 2021.

SHISHIDO, T.K. *et al.* Dereplication of Natural Products with Antimicrobial and Anticancer Activity from Brazilian Cyanobacteria. **Toxins**, v. 12, n. 1, p. 12. 2020. DOI:10.3390/toxins12010012

SIDDIKI, S. Y. A. *et al.* Microalgae biomass as a sustainable source for biofuel, biochemical and biobased value-added products: An integrated biorefinery concept. **Fuel**, v. 307, p. 121782. 2022. DOI: 10.1016/J.FUEL.2021.121782

SIMMONS, T. L. *et al.* Viridamides A and B, Lipodepsipeptides with Antiprotozoal Activity from the Marine Cyanobacterium *Oscillatoria nigro-viridis*. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 9, p. 1544–1550. 2008. DOI:10.1021/np800110e

SILVA, M. **Potencial biotecnológico de micro-organismos fotossintetizantes produtores de compostos bioativos de interesse na indústria de alimentos**. 2016. 217 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

SILVA, P. L. **Avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de riparinas I, II e III sobre as formas promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis***. 2018. 46f. Dissertação (mestrado em Morfotecnologia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

SKJÅNES, K. *et al.* Bioactive peptides from microalgae: Focus on anti-cancer and immunomodulating activity. **Physiologia Plantarum**, v. 173, n. 2, p. 612-623. 2021. DOI:10.1111/ppl.13472

SOARES, D. C. *et al.* Dolabelladienetriol, a Compound from *Dictyota pfaffii* Algae, Inhibits the Infection by *Leishmania amazonensis*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 9, p. e1787. 2012. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001787

- SOLIS, C. A. *et al.* Multi-objective optimal synthesis of algal biorefineries toward a sustainable circular bioeconomy. **IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science**, v. 463, p. 012051. 2020. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/463/1/012051>
- THUAN, N. H. *et al.* Recent Advances in Exploration and Biotechnological Production of Bioactive Compounds in Three Cyanobacterial Genera: Nostoc, Lyngbya, and Microcystis. **Frontiers in Chemistry**, v. 7. 2019. DOI:10.3389/fchem.2019.00604
- TIWARI, N. *et al.* Leishmaniasis control: limitations of current drugs and prospects of natural products. **Discovery and Development of Therapeutics from Natural Products Against Neglected Tropical Diseases**, p. 293–350. 2019. DOI:10.1016/b978-0-12-815723-7.00008-0
- TORRES, F. A. E. *et al.* New drugs with antiprotozoal activity from marine algae: a review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 3, p. 265–276. 2014. DOI:10.1016/j.bjp.2014.07.001
- VEAS, R. *et al.* Microalgae extracts: Potential anti-*Trypanosoma cruzi* agents? **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 127, p. 110178. 2020. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110178
- VERA, C. R. *et al.* Marine Microalgae: Promising Source for New Bioactive Compounds. **Marine Drugs**, v. 16, n. 9, p. 317. 2018. DOI:10.3390/md16090317
- VONTHRON-SÉNÉCHEAU, C. *et al.* Antiprotozoal Activities of Organic Extracts from French Marine Seaweeds. **Marine Drugs**, v. 9, n. 6, p. 922–933. 2011. DOI:10.3390/md9060922
- YAMEY, G. The world's most neglected diseases. **BMJ**, v. 325, n. 7357, p. 176–177. 2002. DOI:10.1136/bmj.325.7357.176
- YAMTHE, L. R. T. *et al.* Antileishmanial effects of *Sargassum vulgare* products and prediction of trypanothione reductase inhibition by fucosterol. **Future Drug Discovery**. 2020. DOI:10.4155/fdd-2020-0002
- YAMTHE, L. R. T. *et al.* Marine Algae as Source of Novel Antileishmanial Drugs: A Review. **Marine Drugs**, v. 15, n. 11, p. 323. 2017. DOI:10.3390/md15110323
- ZANCHETT, G.; OLIVEIRA-FILHO, E.C. Cyanobacteria and Cyanotoxins: From Impacts on Aquatic Ecosystems and Human Health to Anticarcinogenic Effects. **Toxins**, v. 5, n. 10, p. 1896-1917. 2013. DOI:10.3390/toxins5101896