



Potencial de los análogos de dillapiol para su uso en enfermedades desatendidas, con énfasis en la leishmaniasis cutánea: una revisión de la literatura

Potencial dos análogos do dillapiol para uso em doenças negligenciadas, com ênfase na leishmaniose cutânea: uma revisão da literatura

Angela Maria Comapa Barros

Facultad de Ciencias Farmacéuticas – FCF/UFAM
Laboratorio de Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas – Instituto Nacional de Investigaciones Amazónicas – INPA

Ana Cristina da Silva Pinto

Facultad de Ciencias Farmacéuticas – FCF/UFAM

Fernanda Guilhaon-Simplicio

Facultad de Ciencias Farmacéuticas – FCF/UFAM

Francisco Celio Maia Chaves

Corporación Brasileña de Investigación Agropecuaria - EMBRAPA

Emerson Silva Lima

Facultad de Ciencias Farmacéuticas – FCF/UFAM

Antonia Maria Ramos Franco

Laboratorio de Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas – Instituto Nacional de Investigaciones Amazónicas – INPA

RESUMEN

Las Enfermedades Tropicales Desatendidas (NTD, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades que afectan principalmente a la población de países tropicales y en desarrollo de ingresos bajos a medios. En los últimos años, en el panorama internacional, ha habido debates sobre las formas de prevenir, combatir y erradicar las enfermedades tropicales desatendidas, así como investigaciones para desarrollar nuevos fármacos que ayuden en el tratamiento de estas enfermedades, donde a través de la literatura hemos obtenido numerosos estudios científicos que muestran moléculas bioactivas de plantas con actividades biológicas, entre ellas Piper aduncum, ya que su compuesto mayoritario, el dilapiol, tiene una estructura química natural que puede ser modificada mediante semisíntesis, una alternativa para la obtención de nuevas moléculas activas, estos análogos del dilapiol, probados en enfermedades desatendidas, principalmente contra la leishmaniasis cutánea, inhibiendo las formas promastigotes y amastigotes de Leishmania de varias especies.

Palabras clave: P. aduncum, antileishmania, semisíntesis, citotoxicidad

1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tropicales desatendidas (ETT) son un grupo diverso de enfermedades transmisibles que prevalecen en condiciones tropicales y subtropicales en 149 países y afectan a más de mil millones de personas, lo que cuesta a las economías en desarrollo miles de millones de dólares cada año (OMS, 2017).

El agravamiento de las enfermedades tropicales desatendidas se debe a una capacidad de atención de salud inadecuada o nula, especialmente porque muchas de estas enfermedades están asociadas con enfermedades crónicas y también se agravan por la detección ineficaz, las malas condiciones ambientales, la rápida urbanización, las deficiencias de salud pública y la pobreza (OMS). , 2010).

El área de enfermedades desatendidas ha sido considerada prioritaria por el gobierno de Brasil, que estableció el Programa de Investigación y Desarrollo (I+D) en enfermedades desatendidas como: enfermedad de Chagas, esquistosomiasis mansoni, lepra, filariasis linfática, leishmaniasis tegumentaria, leishmaniasis visceral , oncocercosis , rabia humana, tracoma. De las enfermedades consideradas emergentes o reemergentes, tenemos el dengue, la leishmaniasis (Gadelha, Carvalho & Pereira, 2012), la enfermedad de Chagas como reemergente (Mackey et al., 2014).

En 2015, se registraron en el país 104.476 nuevos casos de las DTN analizadas, con 52.954 (50,7%) en municipios de residencia en la Región Nordeste, 20.503 (19,6%) en el Norte, 18.594 (17,8%) en el Sudeste, 9.922 (9,5%) en el Medio Oeste y 2.503 (2,4%) en el Sur. Las enfermedades más relevantes este año, en términos proporcionales, fueron: lepra con 27,8% (29.051) de casos, seguida de esquistosomiasis (25,1%, 26.217) y tracoma (25,1%, 26.194) y leishmaniasis tegumentaria (18,6%, 19.457) (Brasil, 2018).

La enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas (EC) o tripanosomiasis americana es una zoonosis de amplia distribución geográfica causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*, que es un parásito intracelular obligado. Hay 18 géneros de triatomíneos, pero tres (*Panstrongylus*, *Triatoma* y *Rhodnius*) incluyen las especies más comunes que transmiten el parásito *Trypanosoma cruzi*, que causa la enfermedad de Chagas. (Chagas, 1909).

La enfermedad de Chagas (EC) es endémica en 21 países de América Latina, afecta aproximadamente de 6 a 8 millones de personas y genera un promedio de 14.000

muerres anuales (OMS, 2015). El patrón epidemiológico de la enfermedad ha sufrido cambios sustanciales en las últimas décadas, ya que las áreas endémicas se han trasladado a regiones no endémicas en América del Norte, Europa, Asia y Oceanía (Connors et al., 2016).

Cerca de ocho millones de personas están infectadas en todo el mundo, provocando más de 10.000 muertes al año, principalmente en América Latina. (Santos et al., 2020). En Brasil fueron notificados 4.685 individuos sospechosos de enfermedad de Chagas en fase aguda, estimación del último Boletín Epidemiológico de 2019, habiéndose confirmado en 380 pacientes de la región Norte, que registró una proporción del 92,1%, la más alta del país (Brasil, 2020). Afecta aproximadamente a 6 millones de personas, con una incidencia anual de 30.000 casos nuevos en esta región, provocando, en promedio, 14.000 muertes al año y 8.000 transmisiones verticales (Arruda et al., 2019). Sin embargo, existen otras formas de transmisión.

El tratamiento específico para la enfermedad de Chagas aguda (ACD) es estándar para todos los modos de transmisión de *T. Cruzi*. Nifurtimox se puede utilizar como alternativa en casos de intolerancia al Benznidazol, es un fármaco de difícil obtención en la red del sistema de salud de algunos países, como Brasil, estos tratamientos disponibles son efectivos solo en la fase inicial de la enfermedad (Nunes et al., 2010). Además de tener numerosas desventajas, como: requieren largos períodos de tratamiento (60 días para Benznidazol y 90 días para Nifurtimox) y tienen potenciales efectos secundarios que incluyen reacciones en la piel, náuseas e insuficiencia renal y hepática. El nifurtimox puede causar convulsiones y neuropatías, los pacientes necesitan el apoyo de los servicios de salud para evitar que no completen el tratamiento, ya que esto puede conducir a una reducción de la eficacia del fármaco y la aparición de resistencias (Clayton, 2010) .

Dengue

El dengue es una enfermedad viral, febril y aguda que es endémica en más de 100 países (OMS, 2017). Se considera una enfermedad emergente y reemergente en países tropicales y subtropicales cuyas condiciones socioambientales favorecen la proliferación de su principal vector, *Aedes aegypti* (Viana; Ignotti, 2013). La enfermedad es causada por la infección con uno de los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV

1-4), transmitido por mosquitos del género *Aedes*, a través de la picadura de mosquitos hembra (OMS, 2020).

Se reportaron más de 1,6 millones de casos de dengue en las Américas en los primeros cinco meses de 2020, lo que destaca la necesidad de seguir eliminando los mosquitos transmisores de enfermedades. La mayoría de los casos de dengue en las Américas se notificaron en Brasil, con 1.040.481 casos, lo que representa el 65% del total. Otros países con cifras importantes son: Paraguay, con 218.798 casos (14%); Bolivia, con 82.460 casos (5%); Argentina, con 79.775 casos (5%); y Colombia, con 54.192 casos (3%). También se reportaron altas tasas de incidencia de dengue en Honduras, México y Nicaragua, con cifras más bajas en otros países de Centroamérica y el Caribe en el año 2019 (OPS/OMS 2020).

En 2020 se notificaron 30.763 casos probables (tasa de incidencia de 14,6 casos por 100.000 habitantes) de dengue en el país. La región Centro Oeste presentó 32,5 casos/100.000 habitantes, seguida por la Sur (28,86 casos/100.000 habitantes), Sudeste (15,1 casos/100.000 habitantes), Norte (10,6 casos/100.000 habitantes), 100.000 habitantes) y Nordeste (2,68 casos/100.000 habitantes) habitantes). São Paulo concentra el 33,4% de los casos probables del país (FVS/MS, 2020).

El control de *A. aegypti* se ha realizado con insecticidas químicos, una alternativa para controlar los mosquitos del dengue, pero existen reportes en la literatura de que estos mosquitos han adquirido resistencia (Ricardo et al., 2009). Debido al uso creciente de estos insecticidas químicos a lo largo de las décadas, además de la contaminación de comunidades de seres vivos y acumulación en el ámbito biótico y abiótico de los ecosistemas. Contaminando suelos y aguas, causando daños a la salud de humanos y otros animales, contribuyendo a la aparición de nuevas enfermedades (Maroni et al., 2000; Nascimento y Melnyk, 2016).

Esquistosomiasis

La esquistosomiasis mansoni es una enfermedad parasitaria, causada por el trematodo *S. mansoni* presente en la sangre, que puede causar enfermedad aguda o crónica, considerada un problema de salud pública. Las estimaciones muestran que al menos 290,8 millones de personas requirieron tratamiento preventivo para la esquistosomiasis en 2018, de las cuales más de 97,2 millones de personas fueron tratadas. (OMS, 2020).

La enfermedad prevalece en áreas tropicales y subtropicales, especialmente en comunidades pobres sin acceso a agua potable, saneamiento adecuado y bajos niveles de educación. Porque muchos viven en áreas rurales y urbanas de países en vías de desarrollo, sujetas a mayores factores de riesgo de contaminación, los cuales son determinantes para el ciclo evolutivo de la enfermedad (Silva et al., 2017).

Es una causa importante de morbilidad en varias partes del mundo, incluida América Latina. Brasil es el país más afectado por la enfermedad en las Américas y tiene alrededor de 25 millones de personas que viven en áreas con riesgo de contraer la enfermedad. Donde los estados del país tienen varios focos de transmisión, y las regiones, noreste y sureste consideradas endémicas (BRASIL, 2016).

Se recomienda el tratamiento con praziquantel para todas las formas de esquistosomiasis. Es efectivo, seguro y económico. Aunque la reinfección puede ocurrir después del tratamiento, el riesgo de desarrollar una enfermedad grave disminuye e incluso se revierte cuando el tratamiento se inicia y se repite en la niñez. Sin embargo, solo un fármaco está indicado para tratar la enfermedad, situación ciertamente peligrosa, especialmente en lo que respecta a la resistencia (Parise Filho et al., 2001; Ribeiro-dos-Santos et al., 2006).

Leishmaniasis cutánea

Las leishmaniasis son enfermedades transmitidas por vectores y forman parte del grupo de enfermedades infecciosas desatendidas, ya que se presentan en los países más pobres y alcanzan a las poblaciones más vulnerables y con difícil acceso a los servicios de salud (OPAS/OMS, 2019).

La Leishmaniasis Tegumentaria Americana (LTA) se distribuye en 88 países, cubriendo los cinco continentes (América, Europa, África, Asia y Oceanía) (Alvar et al., 2012). Se estima que hubo más de 1 millón de casos nuevos anualmente en todo el mundo en 2019 (OMS, 2020). En Brasil, la incidencia de LCA presentó un récord anual de 15.922 mil casos, 1.315 en Amazonas y Manaus con 506 confirmados y notificados en el período de 2019 (SINAN, 2021).

El tratamiento actual para la leishmaniasis se basa en el antimonio de N-metilgucamine (Glucantime®), un tártaro emético, que fue introducido en Brasil por Gaspar Vianna en 1912 (OMS, 2013). Fármacos como el isetionato de pentamidina, la miltefosina, la anfotericina B y la anfotericina B liposomal son opciones terapéuticas para

casos de baja eficacia del tratamiento (Carvalho et al., 2019). Estos fármacos existentes tienen serios inconvenientes en términos de seguridad, resistencia, estabilidad, costo, baja tolerabilidad, larga duración del tratamiento y son difíciles de administrar. Estos fármacos se utilizan como monoterapia o en combinación para las diversas formas de leishmaniasis (DNDi, 2018).

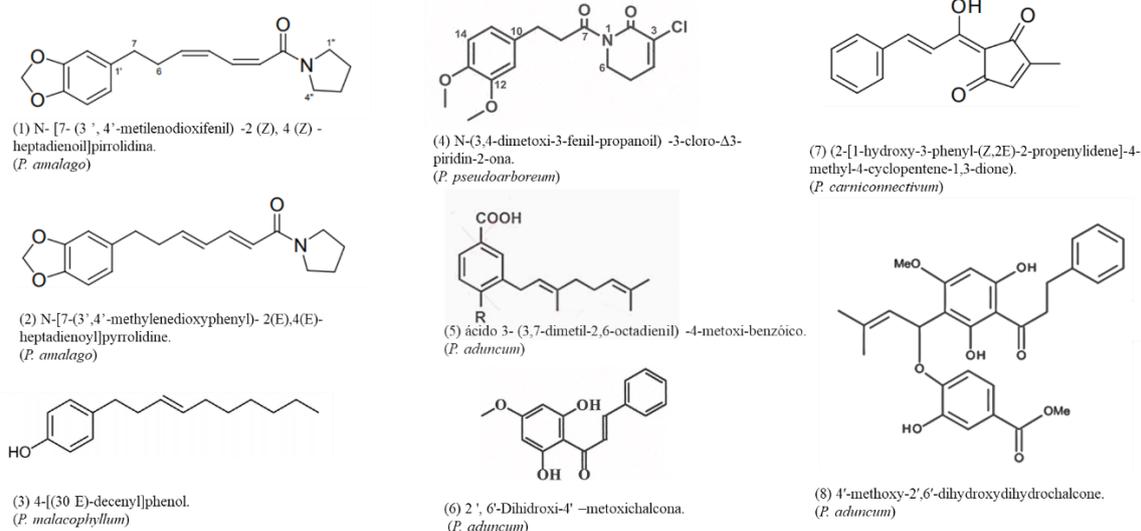
Se han investigado nuevas moléculas de fármacos, y una de las alternativas son los activos secundarios de las plantas, ya que se han utilizado a lo largo del tiempo para tratar diversas enfermedades durante varios siglos. Estos activos de origen natural tienen una enorme variabilidad química estructural y funcional debido a la flexibilidad metabólica necesaria para adaptar estos productos a diferentes situaciones de estrés ambiental como agentes químicos, físicos y biológicos y, con ello, activar mecanismos bioquímicos y genéticos (Lahlou, 2013).

El descubrimiento de nuevos productos naturales bioactivos ha favorecido un mayor éxito en la búsqueda de compuestos con características fisicoquímicas, presencia de centros estereogénicos y diversidad de grupos farmacofóricos adecuados para el desarrollo de fármacos (Sukuru, 2009). Se estima que alrededor del 80% de los casi 160.000 compuestos catalogados en el Diccionario de Productos Naturales tienen características favorables para ser considerados como posibles modelos de fármacos (Harvey, 2015).

Brasil es prometedor y se beneficia de la biodiversidad brasileña (Berlinck et al., 2017). Además de la biodiversidad, se estima que Brasil tiene entre el 15 y el 20% del total y una gran diversidad étnica y cultural, lo que favorece el conocimiento tradicional en cuanto al uso de plantas medicinales, como los pueblos indígenas, quilombolas y otros pueblos que se transmitió entre generaciones (Munari, 2016).

Un estudio etnofarmacológico mostró una asociación entre los bioensayos in vitro y el uso de especies de Piper en la medicina tradicional amazónica, principalmente en Perú, para el tratamiento de numerosas enfermedades, utilizando extractos de Piper, donde *P. lineatum* mostró actividad parasitaria para *L. donovani*, *P. falciparum* y *Trypanosoma brucei gambiense*. Además de *P. strigosum* y *P. pseudoarborescens*, se consideraron fuentes potenciales de compuestos leishmanicidas (Vasquez-Ocmín et al., 2021).

Figura 1. Variedades de bioactivos secundarios encontrados en especies de Piper con acción antileishmania.



Fuente: (Carrata et al., 2012^{1,2}); (Oliveira et al., 2012³); (Flores et al., 2019⁴); (Flores et al., 2009⁵); (Torres-Santos et al., 1999⁶); (Paes-Gonçalves et al., 2012⁷); (Dal Picolo et al., 2014⁸).

Según datos etnobotánicos de Brasil, *P. aduncum* se utiliza en el tratamiento de varias enfermedades. De esta planta se han aislado varias clases de compuestos, tales como: derivados prenilados del ácido benzoico, cromenos o benzopiranos, flavonoides, alcaloides y amidas, monoterpenos, sesquiterpenos y fenilpropanoides (Fazolin et al., 2006). Esta planta es aromática, originaria de la región amazónica, y tiene un alto contenido de aceite esencial (2,5 a 4,0%). Este aceite esencial tiene propiedades antihelmínticas, insecticidas y antimicrobianas (Oliveira et al., 2014; Santos et al., 2013).

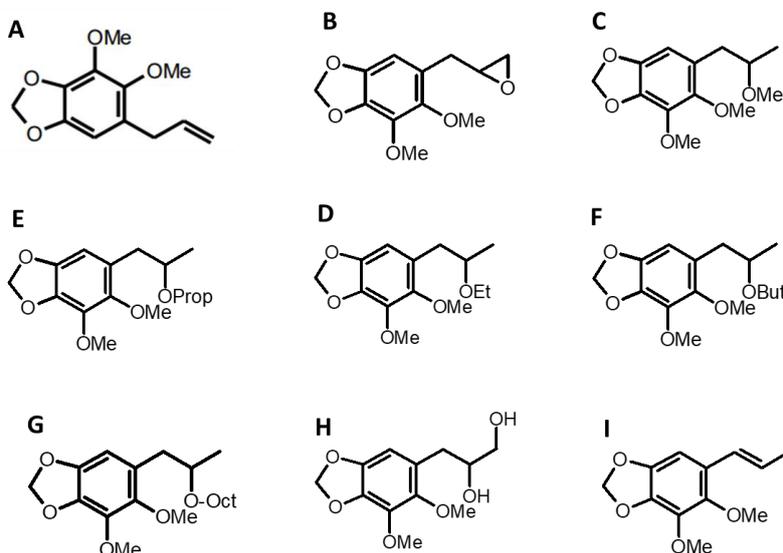
El dillapiol es un fenilpropanoide extraído principalmente del aceite esencial de *P. aduncum* L. (piperaceae). El dillapiol se puede obtener del aceite por cromatografía líquida (Flash) al 45% o por destilación fraccionada (escala 25 g; 40 mmHg, 157 °C) al 72,1% de ese aceite (Pinto 2008). Además, el dillapiol se utiliza como materia prima para la preparación de derivados semisintéticos y estos mostraron actividad contra larvas adultas de *Aedes aegypti*, vector del dengue hemorrágico y potencialmente larvicida (Pohlit et al., 2006). Dillapiol tiene propiedades antifúngicas contra *Aspergillus fumigatus* (Ferreira et al., 2016), acción insecticida (De Almeida et al., 2009; Volpe et al., 2016), larvicida (Oliveira; Cardoso; Júnior, 2013), antiparasitario (Gaínza et al. al., 2013) al., 2016), antiprotozoario contra *Leishmania amazonensis* (Parise-Filho et al., 2012).

Aedes aegypti tiene gran importancia epidemiológica, es el principal vector del arbovirus del dengue y otros arbovirus, y ha mostrado resistencia a los insecticidas

sintéticos. Con eso, una de las alternativas para controlar la propagación del mosquito son los análogos del dillapiol. Un estudio demostró que el dillapiol y sus derivados semisintéticos en bajas concentraciones de estas sustancias son suficientes para causar la mortalidad de huevos y larvas de *A. aegypti* y provocar cambios en el ciclo de vida de este mosquito, como la reducción de la oviposición y eclosión de huevos de mujeres que fueron tratadas con estas sustancias. (Rafael et al., 2008; Pinto et al., 2012; Domingos et al., 2014; Meireles et al., 2016)

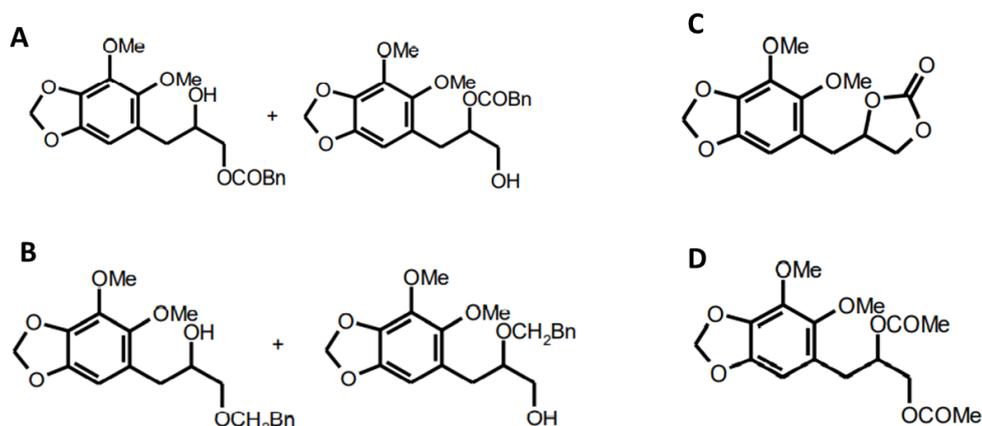
El dilapiol tiene un anillo aromático en su estructura que contiene un resto metilendioxibenceno u ortodihidroxibenceno, lo que le da una ventaja en cuanto a su uso como materia prima para productos sintéticos (Costa, 2000). Algunas modificaciones del dillapiol involucran reacciones de epoxidación, oximercuración, isomerización, carbonilación, oxidación así como la adición de grupos como metilo, etilo, butilo, propilo, hexilo, entre otros. Según el estudio de Pinto, (2008), que se muestra en las siguientes figuras.

Figura 2. Estructuras químicas de los derivados semisintéticos del dilapiol: (A) Dilapiol; (B) epóxido de dilapiol; (C) Éter metílico de dilapiol; (D) Éter etílico de dilapiol; (E) Éter propílico de dilapiol; (F) Éter butílico de dilapiol; (G) octil éter de dilapiol; (H) diol dilapiol; (I) Isodilapiol.



Fuente: Pinto, 2008.

Figura 3. Estructuras químicas de los derivados semisintéticos del dihidroxi dillapiol: (A) Benzoilados; (B) bencilado; (C) carbonilado; (D) Acetilado.



Fuente: Pinto, 2008.

El aislado del compuesto adunchalcone de *P. aduncum* ya ha sido descrito en la literatura, la actividad in vitro contra las formas promastigotes de *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. shawi* y *L. chagasi* fue evaluada, sin embargo, en los amastigotes formas de *L. amazonensis*, demostraron una baja actividad antileishmanial en comparación con la anfotericina B. Sin embargo, esta molécula puede servir como base para diseñar nuevas moléculas leishmanicidas más eficaces (Dal Picolo et al., 2014).

Un estudio de Carrara et al., (2013), demostró que el compuesto natural, N - [7-(3', 4'-metilendioxfenil) -2 (E), 4 (E) -heptadienoil] pirrolidina, extraído de *Piper amalago* L, fue el más activo de todos los compuestos probados contra las formas de promastigote y amastigote intracelular de *Leishmania amazonensis* con valores de IC50 de 15 μ M y 14.5 μ M, respectivamente. Ninguno de los compuestos moduló la producción de óxido nítrico.

Se identificó el 93,04% del total de compuestos del aceite esencial *P. angustifolium*, la mayoría sesquiterpenos, y a partir de pruebas in vitro se demostró que el aceite esencial inhibía las formas amastigotes de *L. infantum*, además de baja citotoxicidad en células NIH / 3T3 y J774.A1, mostrando un mejor índice de selectividad que la Anfotericina B (Bosquiroli et al., 2015).

Según de Oliveira et al., 2012, aislaron un alquenilfenol activo de *P. malacophyllum*, denominado gibbilimbol B, probado in vitro contra *Leishmania* de la especie *Infantum chagasi* en las formas promastigotes y amastigotes y *Trypanosoma cruzi* en la forma tripomastigotes, demostrando actividad antiprotozoaria. actividad.



Estos productos naturales pueden ser utilizados como estructura base para obtener moléculas farmacológicamente más activas, mediante procesos de síntesis parcial, con el objetivo de mejorar las propiedades farmacológicas, o pueden ser utilizados como modelos moleculares para la síntesis total de nuevos compuestos bioactivos (Simões et al. ., 2017).

Se han reportado pocos estudios con los derivados semisintéticos del dillapiol en la literatura, principalmente enfocados en enfermedades desatendidas.

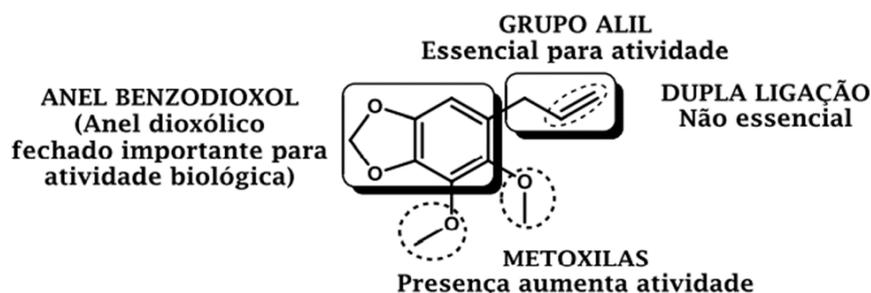
Ante la falta de una farmacoterapia más eficaz y accesible para las enfermedades desatendidas, surge la necesidad de buscar nuevos prototipos que tengan potencial terapéutico. Y entre estas enfermedades desatendidas se encuentra la leishmaniasis cutánea, cuyos fármacos recomendados para el tratamiento de esta enfermedad presentan algunas desventajas como toxicidad severa, vía de administración parenteral, entre otras. Este estudio se desarrolló con el objetivo de investigar en la literatura actividades promisorias de los análogos del dillapiol para su uso en enfermedades desatendidas y, específicamente, para la leishmaniasis cutánea.

2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con base en la literatura consultada, la especie de *P. aduncum* ha sido estudiada debido a sus diversas actividades biológicas, ya demostradas en numerosos estudios científicos (Fazolin et al., 2006). De esta planta se puede extraer un aceite esencial, rico en un compuesto mayoritario, el dillapiol, un fenilpropanoide que también ha demostrado numerosas actividades biológicas, incluyendo antileishmania, larvicida, insecticida, schistomomisside (Parise-Filho et al., 2012; Pinto, 2008 ; Parise-Filho et al., 2011).

La actividad del dillapiol sobre *Schistosoma mansoni* depende de la relación estructura-actividad, la cual es de suma importancia para obtener una respuesta inhibitoria del parásito, el dillapiol debe mantener intactas sus características, tales como: (a) La apertura del anillo dioxólico de la unidad benzodioxol es desfavorable para la acción esquistosomicida; (b) los metoxilos de dillapiol son favorables pero no esenciales; (c) El grupo alilo de la cadena lateral es importante para la actividad; (d) La eliminación del doble enlace o el cambio de posición no interfiere significativamente con la actividad, como se muestra en la siguiente figura. Sin embargo, el dillapiol mostró una actividad moderada contra el parásito, pero no fue posible causar cura clínica en ratones (Parise-Filho et al., 2011).

Figura 4. Datos preliminares de la REA (reacción estructura-actividad) del dillapiol



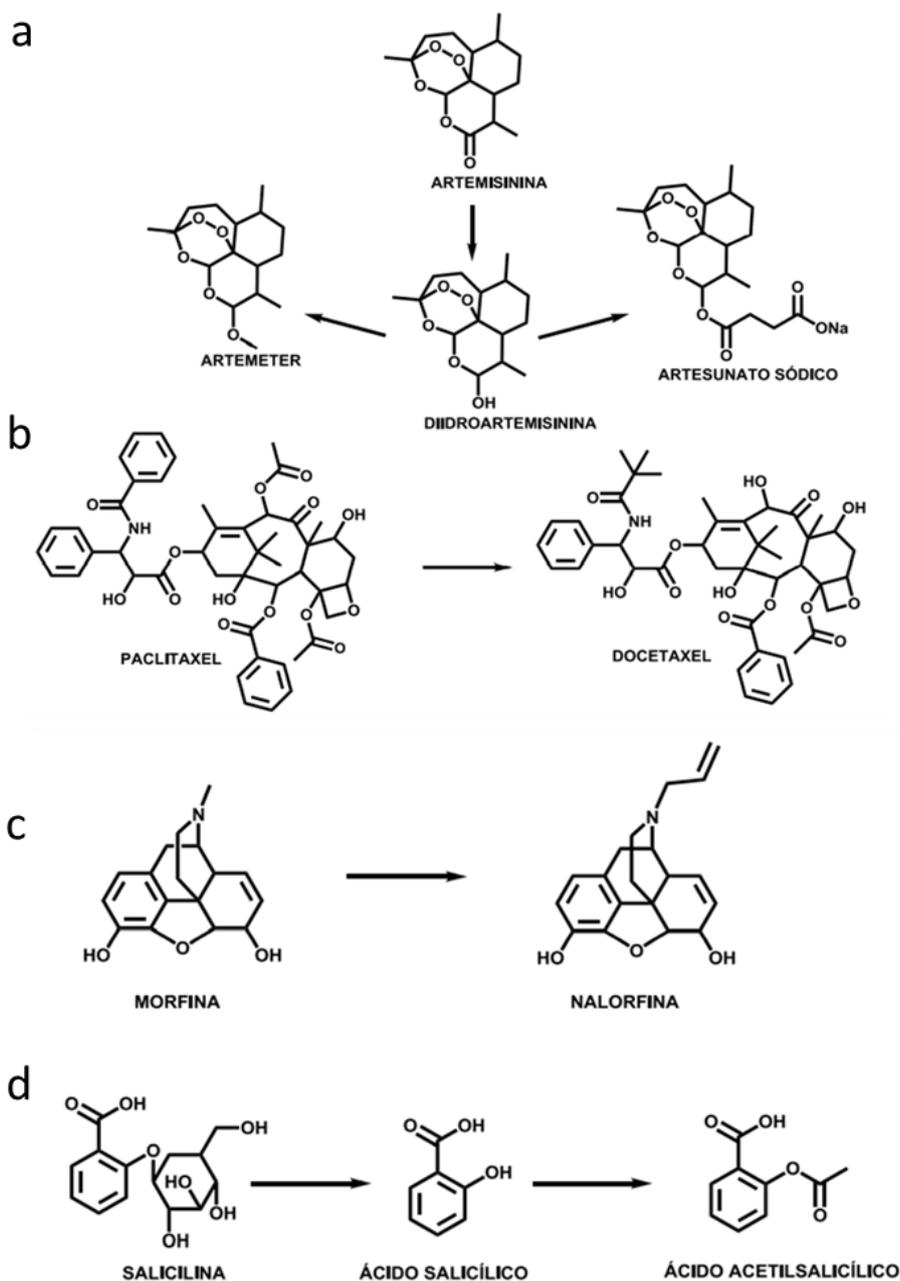
Fuente: adaptado por Parise-Filho et al., 2011.

Según Parise-Filho et al., (2011), la perspectiva de su estudio fue desarrollar una molécula con mayor eficiencia que el dillapiol, considerando que, una nueva sustancia de origen natural, puede aumentar el potencial biológico, donde nuevos análogos semisintéticos de el dillapiol puede tener grandes posibilidades de convertirse en importantes recursos terapéuticos.

A través del estudio científico, fue posible investigar moléculas de muchos productos naturales como fuentes potenciales de compuestos bioactivos, donde se realizó el aislamiento y luego fueron aprobados como productos farmacéuticos (Dias et al., 2012). Entre ellos, el fármaco Artemotil, un derivado de la artemisinina, que fue desarrollado mediante semisíntesis, en el año 2000. Fue aislado por primera vez de la planta *Artemisia annua* y ambos son fármacos antipalúdicos aprobados. La planta se usaba en la medicina tradicional china como “medicina” para los escalofríos y la fiebre. Youyou Tu, basado en textos chinos antiguos, aisló artemisinina de la planta *Artemisia annua*, que demostró ser altamente efectiva contra el parásito de la malaria (Mckerrow, 2015).

Muchos otros fármacos se han obtenido mediante semisíntesis, lo que demuestra la importancia de esta herramienta para la industria farmacéutica. La semisíntesis surgió como una alternativa para promover modificaciones estructurales con el fin de modular las propiedades biológicas de estos productos puramente naturales. La droga más famosa de la historia, el ácido acetilsalicílico, fue también el punto de partida para el desarrollo de la semisíntesis. (Oliveira et al., 2012).

Figura 5. Fármacos obtenidos por modificación molecular de principios activos vegetales.



Fuente: Mckerrow, 2015^a, Kasaei et al., 2017^b, Wermuth, 2003^c, Schrör, 2016^d.

Ante la tecnología de semisíntesis, los autores han apostado por esta alternativa, por ejemplo, la síntesis de nuevos análogos del dillapiol a través de técnicas ya descritas en la literatura, con el objetivo de descubrir nuevas moléculas y mejores fármacos para ser aplicados a la salud pública y colectiva, posibilitando otras alternativas de tratamiento de enfermedades desatendidas.

De las enfermedades desatendidas, merecieron ser destacadas aquellas que afectan fuertemente a la población brasileña, donde provocan innumerables muertes por

año, entre ellas: Dengue, Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis. Estas enfermedades requieren un tratamiento más efectivo y accesible para las poblaciones más pobres (Luna, 2019).

Como estudio de revisión se demostró que la leishmaniasis cutánea (LC) tiene peculiaridades en su tratamiento, ya que puede ser local o sistémica, dependiendo de cómo evolucione la lesión, qué especie de *Leishmania* esté involucrada, dónde se recomiendan los principales fármacos para el tratamiento de la LC son los antimoniales, la anfotericina B y la pentamidina, todos por vía parenteral, de alto costo y causan toxicidades graves. Se ha investigado la búsqueda de nuevos tratamientos menos tóxicos y de fácil biodisponibilidad para tratar a la población afectada por Leishmaniasis (Comandolli-Wyrepkowski et al., 2020).

Varios estudios han demostrado el uso de derivados obtenidos por semisíntesis para obtener moléculas más potentes. Un estudio de Torres-Santos et al., (1998) mostró actividad del derivado 2',6'-dihidroxi-4'-metoxihalcona como antileishmania en las formas promastigotes y amastigotes de *L. amazonensis*. El ácido 3-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-4-metoxi-benzoico exhibió una actividad potente y selectiva contra *L. braziliensis* (IC₅₀ 6.5 µg/mL) y 4-hidroxi-3-(3-metilo purificado). -1-oxo-2-butenil)-5-(3-metil-2-utenil)benzoico con actividad antileishmanial y contra *Trypanosoma cruzi* (Flores et al., 2009). Todos los análogos de estos estudios se aislaron de *P. aduncum*.

Con base en una selección de análogos del dilapiol semisintético, como se muestra en la Tabla 1, se demostró que el Isodilapiol, el éter de propil dilapiol (EPD), el éter de isopropil dilapiol (EID), tienen grandes posibilidades de ser moléculas prometedoras contra la leishmania, debido a la hecho de que las moléculas demuestran una mayor afinidad tóxica por los promastigotes de *Leishmania* que por los macrófagos, obteniendo un índice de selectividad considerado seguro (Barros, c2021). Pero existe la necesidad de realizar más estudios, donde la EPD y la EID aún no se han informado en la literatura con actividad antileishmanial o sus toxicidades en los macrófagos.

Tabla 1. Valores de IC₅₀ en promastigotes de *Leishmania* (L.) *amazonensis* y CC₅₀ en macrófagos J774 y sus respectivos índices de selectividad (SI) para 72 h.

	CI ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	Índice de Seletividade
	<i>L. amazonensis</i> IM 5584	Macrófagos J774	
	72h	72h	72h
Isodilapiol	153 ± 2	665.9	4.3
Diol dilapiol	205.6 ± 1	ND	ND
Éter metil dilapiol	>393.2	507.3	>1.3
Éter etil dilapiol	ND	151.7	ND
Éter propil dilapiol	134.2 ± 1	2.100	15.6
Éter isopropil dilapiol	72 ± 3	980.4	13.6
Éter pentil dilapiol	180.5 ± 5.5	226.5	1.3
Éter octil dilapiol	96.2 ± 3	ND	ND
2,2-dimetil-metilenodioxi Dilapiol	319.2 ± 3.5	345.5	1.0
Monobenzoil dilapiol	127 ± 15	ND	ND
Pentamidina ^a	2.9 ± 3	12	4.1

CI₅₀= Concentración capaz de inhibir el número de promastigotes en un 50%

CC₅₀= Concentración citotóxica para el 50% del tapetum celular.

IS= CC₅₀ CMSP / CI₅₀ promastigotas

ND= No determinado

^a = control

Entre estos análogos, el que ya ha sido descrito en la literatura con actividad antileishmania, el isodilapiol, en el estudio de Parise-Filho et al., (2012), demostró actividad antileishmania del dillapiol y sus análogos (dihydrodilapiol e isodilapiol) en promastigotes de *L. amazonensis*, *L. brasiliensis* presentó una IC₅₀ de 99,9 ± 10,4 y 122,9 ± 13,9 µM y 90,5 ± 8,6 y 109,8 ± 9,5 µM respectivamente, y dillapiol 69,3 ± 4,9 µM para *L. amazonensis* y 59,4 ± 4,0 para *L. brasiliensis*.

A partir de investigaciones en manuscritos, se encontraron algunos estudios con análogos de dillapiol obtenidos por semisíntesis, que no resultaron ser potentes. Un estudio de Barros, (c2021) mostró que el éter metílico de dillapiol y el 2,2-dimetil-metilendioxi-dilapiol no inhibían los promastigotes de *Leishmania*. Sin embargo, cabe señalar que estas moléculas probadas no mostraron actividad para este tipo de parásitos, pero aún podrían ser potentes en otras enfermedades desatendidas.

Un estudio de Farah et al., (2010) demostró el efecto antileishmanial del dillapiol y su análogo isodilapiol contra *L. chagasi*. Barros, (2018) demostró actividad

antileishmanial del derivado n-butil dilapiol éter contra *L. (L.) amazonensis*, en las formas promastigotes y amastigotes, presentando un IS de 76,5, demostrando ser más potente que su precursor.

En vista de las numerosas actividades biológicas del dillapiol, sus análogos obtenidos por semisíntesis también han mostrado actividades prometedoras más potentes para algunas enfermedades desatendidas, que carecen de medicamentos más efectivos y accesibles, principalmente para la leishmaniasis cutánea.

3 CONSIDERACIONES FINALES

Dilapiol presenta una base estructural química de origen natural que permite numerosos cambios a través de la semisíntesis, permitiendo obtener nuevos análogos activos que pueden presentar una efectividad superior a su precursor. Dado que algunos análogos de dillapiol se han mostrado prometedores en la inhibición de las formas promastigotes y amastigotes de *Leishmania*. Y, a través de un cribado molecular in vitro, estos nuevos análogos mostraron una mejor actividad biológica que su precursor. Muchos fármacos se han obtenido mediante semisíntesis, lo que demuestra que esta tecnología es de suma importancia para el descubrimiento de nuevas sustancias farmacológicamente activas y, por tanto, facilitar su uso como producto farmacéutico.

AGRADECIMIENTOS Y FINANCIAMIENTO

Agradecemos al Laboratorio de Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas – INPA, al Laboratorio de Biología y Laboratorio de Fitofar – Facultad de Ciencias Farmacéuticas – FCF/UFAM, a las entidades financiadoras FAPEAM por la beca otorgada a Angela Maria Comapa Barros (Resolución n. 006/2006 POSGRADO UFAM-2020).

REFERENCIAS

Alvar J. et al. (2012). Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>.

Arruda H.M.B.S., Ribeiro M.A., Silva A.M., Vasconcelos D., Oliveira, M.R.F., Noronha E.F. 2019. Epidemiological features, echocardiographic findings, and parasite load in patients with Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 52, e20180541. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0541-2018>.

Barros (2018). Atividade antileishmania de um derivado do dilapiol obtido a partir de *Piper aduncum* L. (piperaceae). Dissertação de Mestrado. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas.

Barros (c2021). Avaliação da atividade leishmanicida de um análogo do dilapiol obtido por semissíntese. Tese de Doutorado. Programa de Pós Graduação em Inovação Farmacêutica, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas.

Brasil (2018). Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Doenças negligenciadas no Brasil: vulnerabilidade e desafios, pg. 99-136.

Berlincka R.G.S., Borges W.S., Scotti M.T. e Vieira P.C. (2017). Química de produtos naturais do Brasil do século XXI. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170070>.

Bosquiroli L.S.S., Demarque D.P., Rizk Y.S., Cunha M.C., Marques M.C.S., Matos M.F.C., Kadri, M. C. T.; Carollo, C. A., Arruda C. C. P. (2015). *In vitro* anti-*Leishmania infantum* activity of essential oil from *Piper angustifolium*. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1407803>.

Carrara V.S., Cunha-Júnior E.F.C.J., Torres-Santos E.C., Corrêa A.G., Monteiro J.L., Demarchi I.G., Lonardoni, M.V.C., Cortez, D.A.G. (2013). Antileishmanial activity of amides from *Piper amalago* and synthetic analogs. DOI: 10.1590/S0102-695X2013005000022.

Clayton J. (2010). Chagas disease: pushing through the pipeline. *Nature*, v. 465, n. 7301, p. S12-S15. DOI: 10.1038 / nature09224.

Comandolli-Wyrepkowski C.D. (2020). Aspectos farmacológicos da terapia medicamentosa utilizada para a leishmaniose cutânea: uma revisão de literatura. DOI <https://doi.org/10.25248/reas.e3352.2020>.

Connors E.E., Vinetz J.M., Weeks J.R., Brouwer KC. (2016). A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. *Acta Trop.*156: 68–78. Epub 2016 Jan 8. pmid:26777312. DOI: 10.1016 / j.actatropica.2016.01.002.

Carvalho S.H. et al. (2019). American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. *Tropical. Medicine and International Health*, 24(4): 380–391. DOI: 10.1111 / tmi.13210.

De Almeida R.R.P. et al. (2009). Chemical variation in *Piper aduncum* and biological properties of its dillapiole-rich essential oil. *Chemistry and Biodiversity*, v. 6, n. 9, p. 1427–1434. DOI: 10.1002 / cbdv.200800212.



De Oliveira A., Mesquita J.T., Tempone A.G., Lago J.H.G., Guimarães E.F., Kato, M.J. (2012). Leishmanicidal activity of an alkenylphenol from *Piper malacophyllum* is related to plasma membrane disruption. DOI: 10.1016/j.exppara.2012.08.019.

Dias D.A., Urban, S., Roessner U. (2012). A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2, pp. 303-336. DOI: 10.3390 / metabo2020303.

Domingos P.R.C., Pinto A.C., Santos, J.M.M., Rafael M.S. (2014). Insecticidal and genotoxic potential of two semi-synthetic derivatives of dillapiole for the control of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera: Culicidae). *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 772: 42-52. DOI: 10.1016 / j.mrgentox.2014.07.008.

DNDi. Drugs for Neglected Diseases *initiative*. (2018). Planejamento das atividades em leishmaniose tegumentar na DNDi. InfoLEISH - Boletim informativo da redeLEISH-3a edição.

Fazolin M., Estrela J.L.V., Catani, V., Costa, C.R. (2006). Potencialidades da Pimenta-demacaco (*Piper aduncum* L.): Características Gerais e Resultados de Pesquisa.

Farah D., Parise-Filho R., Magri F., Bonardo V., Fiorino P., Farah, V., Fonteles M., Delorenzi J. (2010). Anti-promastigote activity of dillapiole and isodillapiole against *Leishmania chagasi*. *Planta Med*; 76 - P480. DOI: 10.1055/s-0030-1264778.

Ferreira R. et al. (2016). Antifungal Action of the Dillapiole-rich Oil of *Piper aduncum* against Dermatofungaloses Caused by Filamentous Fungi. *British Journal of Medicine and Medical Research*, v. 15, n. 12, p. 1–10. DOI: 10.9734 / BJMMR / 2016/26340.

Flores N., Jiménez I.A.; Giménez A., Ruiz G., Gutiérrez D., Bourdy G., Bazzocchi I.L. (2008). Benzoic acid derivatives from Piper species and their antiparasitic activity. *J Nat Prod* 71: 1538-1543. DOI: 10.1021 / np800104p.

Flores N., Ticona J.C., Bilbao-Ramos P., Dea-Ayuela M.A., Macedo J.C.R., Bazzocchi I.L., Bolás-Fernández F., Jiménez I.A. (2019). An unprecedented chlorine-containing piperamide from *Piper pseudoarboreum* as potential leishmanicidal agente. *Fitoterapia* 340–345. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.03.004>.

Gadelha P., Carvalho J. N., Pereira T.R. (2012). Saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/livro/saude-no-brasil-em-2030-diretrizes-para-prospeccao-estrategica-do-sistema-de-saude-brasileiro>>.

Gáinza Y.A. et al. (2016). *Piper aduncum* against *Haemonchus contortus* isolates: cross resistance and the research of natural bioactive compounds. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 25, n. 4, p. 383–393. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612016073>.

Harvey A.L., Ebel, R.E. (2015). Quinn, R. J.; *Nature Rev. Drug Discov*. DOI: 10.1038 / nrd4510.

Kasaei, A., Mobini-Dehkordi, M., Mahjoubi, F., et al. (2017). Isolation of Taxol Producing Endophytic Fungi from Iranian Yew Through Novel Molecular Approach and Their Effects on Human Breast Cancer Cell Line. *Current Microbiology*, 74, pp. 702-709. DOI: 10.1007 / s00284-017-1231-0.



Lahlou M. (2013). The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 04, pp. 17-31. <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2013.43A003>.

Lima V.S., Pinto A.C., Rafael M.S. (2015). Effect of isodillapiole on the expression of the insecticide resistance genes GSTE7 and CYP6N12 in *Aedes aegypti* from central Amazonia. *Genetics and Molecular Research*, 14 (4): 16728-16735. DOI <http://dx.doi.org/10.4238/2015.December.11.20>.

Luna E. C. (2019). Óleos essenciais e seus componentes bioativos para uso frente à doenças negligenciadas e arbovirose: uma revisão.

Maroni M., Colosio C., Ferioli A., Fait A. (2000). Organochlorine pesticides. *Toxicology*, 143(1):61-75.

Meireles S.F., Domingos P.R., Pinto A.C., Rafael M.S. (2016). Toxic effect and genotoxicity of the semisynthetic derivatives dillapiole ethyl ether and dillapiole n-butyl ether for control of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 807: 1-7. DOI: 10.1016 / j.mrgentox.2016.07.003.

Mckerrow J.H. (2015). Recognition of the role of Natural Products as drugs to treat neglected tropical diseases by the 2015 Nobel prize in physiology or medicine. *Natural Product Reports*, 32, pp. 1610-1611. <https://doi.org/10.1039/C5NP90043C>.

Nascimento L., Melnyk A. (2016). A química dos pesticidas no meio ambiente e na saúde. *Revista Mangaio Acadêmico*, 1(1): 54-61, v. 1, n.1, jan/jun, 2016 – ISSN 2525-280.

Nunes M.C.P. et al. (2010). Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, v. 63, n. 7, p. 788-797. DOI: 10.1016 / s1885-5857 (10) 70163-8.

Oliveira M.H., Innocente A.M., Pereira A.G., Dias D.O., Oliveira E.G., Barreto F., Freitas F.A., Meirelles G.C., Silva G.N.F., Machado J.G., Bidone J., Andrade J.M.M., Schwingel L., Müller L. et al. (2012) Semisíntese: Uma solução para problemas farmacológicos de produtos naturais. *Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1)*, 62 – 88. REF – ISSN 1808-0804.

Oliveira G.L., Cardoso S.K.; Júnior C.R.L. (2013). Chemical study and larvicidal activity against *Aedes aegypti* of essential oil of *Piper aduncum* L. (Piperaceae). *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, v. 85, p. 1227–1234. DOI: 10.1590 / 0001-3765201391011.

Organização Mundial de Saúde, OMS. (2013). Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland, jan. 2013.

Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS. (2019). Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, n. 7. Publicado em Mar. 2019. Disponível para acesso: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas>.



Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS. (2020). Casos de dengue nas Américas chegam a 1,6 milhão, o que destaca a necessidade do controle de mosquitos durante a pandemia.

Paes-Gonçalves H., Facundo V.A., Santos D.M.F., Silva A.G.C., Ballico L.J., Lima D.K.S., Stábeli I.R.G., Silva-Jardim I. (2012). The leishmanicidal activity of a cyclopentenedione derivative isolated from the roots of a native Amazonian pepper (*Piper carniconnectivum*). *Rev Bras Farmacogn* 22: 1018-1023. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000086>.

Parise-Filho R., Magri F.M.M., Ribeiro R.R., Pinto P.L.P. (2011). Avaliação da atividade esquistosomicida de substâncias de origem natural e semi-sintética. Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo.

Parise-Filho R. (2001). Panorama atual da esquistossomíase no mundo. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.37, n.2, p.123-135.

Parise-Filho R., Pasqualoto K.F.M., Magri F.M.M., Ferreira A.K., Silva B.A.V.G., Damião M.C.F.C.B. et al. (2012). Dillapiole as antileishmanial agent: discovery, cytotoxic activity and preliminary SAR studies of dillapiole analogues. DOI: 10.1002 / ardp.201200212.

Pinto A.C.S., Nogueira K.L., Chaves F.C.M., Silva L.V.S., Tadei W.P., Pohlit A.M. (2012). Adulticidal Activity of Dillapiol and Semi-synthetic Derivatives of Dillapiol against Adults of *Aedes aegypti* (L.) (Culicidae). *International Journal for Mosquito Research*, 2: 1-7. doi: 10.5376/jmr.2012.01.0001.

Pinto A.C.S. (2008). *Desenvolvimento de substâncias semi-sintéticas e bioativas a partir de 4- nerolidilcatechol e dilapiol*. Tese de Doutorado. Biotecnologia, área de Saúde, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas. 296pp.

Pohlit A.M., Pinto A.C.S., Mause R. (2006). *Piper aduncum* L.: Planta Pluripotente e Fonte de Substâncias Fitoquímicas Importantes. e-ISSN – 2446-4775, ISSN - 1808-9569.

Rafael M.S., Hereira-Rojas W.J., Roper J.J., Nunomura S.M., Tadei, W.P. (2008). Potential control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) with *Piper aduncum* L. (Piperaceae) extracts demonstrated by chromosomal biomarkers and toxic effects on interphase nuclei. *Genetics and Molecular Research*, 7 (3): 772-781. DOI: 10.4238 / vol7-3gmr481.

Ribeiro-dos-Santos G., Verjovski-Almeida S., Leite L.C.C. (2006). Schistosomiasis – a century searching for chemotherapeutic drugs. *Parasitol. Res.*, v.99, p.505-521.

Ricardo L.Y., Rodríguez C.M., Bisset L.J., Pérez I.O., Sánchez V.L. (2009). Effect of pyriproxyfen for the *Aedes (S) aegypti* control (Diptera: Culicidae) in strains with various degrees of temephos resistance. *Revista cubana de medicina tropical*, 62(3): 224-229.

Santos L.H.F, Domingos P.R.C, Meireles S.F., Bridi L.C., Pinto A.C.S., Rafael M.S. (2020). Genotoxic Effects of Semi-Synthetic Isodillapiole on Oviposition in *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae). <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0467-2020>.

Schrör, K. (2016). Acetylsalicylic Acid. Segunda ed. Alemanha, pp. 6-10.



Silva M.M.B.L., De Melo F.P., Souza R.M.E. (2017). Zoneamento Geoambiental e Socioeconômico das áreas endêmicas e focais a ocorrência da esquistossomose no estado de Sergipe. IN: Anais do VIII Simpósio Nacional de Geografia da Saúde & V Fórum Internacional de Geografia da Saúde. Dourados-MS.

Simões C., Schenkel E., Mello J., et al. (2017). Farmacognosia do produto natural ao medicamento. Porto Alegre, pp. 502 - 537.

Sukuru S. C., Jenkins J. L., Beckwith R. E., Scheiber J., Bender A., Mikhailov D., Davies J.W., Glick M.J. (2009) *Biomol. Screen.*

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). 2021. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/ltaam.def>.

Secretaria de Vigilância e Saúde/ Ministério da Saúde (SVS/MS). (2021) Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes* (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 03. Boletim Epidemiológico, n. 05, 2020. Vol. 51. Publicado em Jan. 2020.

Torres-Santos, E.C., Moreira D.L.M.A.C., M. N., Rossi-Bergmann B. (1999). Selective Effect of 29,69-Dihydroxy-49-Methoxychalcone Isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonensis*. Universidade Federal do Rio de Janeiro, and Laboratório de Ultraestrutura Celular, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. DOI: 10.1128 / AAC.43.7.1776.

Vasquez-Ocmín P.G., Gadea A., Cojean S., Marti G., Pomel S., Van Baelen A.C., Ruiz-Vasquez L., Mesia W.R., De Figadère B., Mesia L. R., Maciuk A. (2021). Metabolomic approach of the antiprotozoal activity of medicinal Piper species used in Peruvian Amazon.

Viana D.V., Ignotti E.A. (2013). Ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 16, p. 240-256. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000200002>.

Wermuth C.G. (2003). *The Practice of Medicinal Chemistry*, (2.ed.), Elsevier Academic Press, London.

Volpe H.X. et al. (2016). Efficacy of essential oil of *Piper aduncum* against nymphs and adults of *Diaphorina citri*. *Pest Management Science*, v. 72, n. 6, p. 1242–1249. <https://doi.org/10.1002/ps.4143>.

World Health Organization. WHO. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90(6): 33–43. pmid:2567184.

World Health Organization. WHO. (2015). Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

World Health Organization. et al. (2017). Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. World Health Organization.

World Health Organization. WHO. (2020). fact sheet: leishmaniasis. Acesso: <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>.



World Health Organization. WHO. (2020). fact sheet: dengue. Acesso:
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

World Health Organization. WHO. (2020). fact sheet: schistosomiasis. Acesso:
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>