

A NOTECNOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

Thallysson Barbosa¹

Marcos Costa²

Nathalia Barreto³

Bruno Romualdo⁴

Salvana Costa⁵

Conrado Marques⁶

Carine Santana Ferreira⁷

Patrícia Severino⁸

Enfermagem



**cadernos de
graduação**

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

As leishmanioses se trata de uma doença negligenciada, o qual estima-se uma prevalência de 12 milhões de casos no mundo, sendo que 350 milhões de pessoas estão ameaçadas de contrair a doença em 98 países. Diante disso, o objetivo do trabalho foi avaliar a terapêutica anti-leishmania convencional e o potencial da tecnologia farmacêutica como ferramenta destinada ao tratamento e controle da doença. Foi conduzida uma revisão integrativa utilizando as bases de dados, *Science Direct*, *Pubmed* e *Medline*. Os artigos foram agrupados por similaridade de conteúdo e realizados a leitura e síntese. Os resultados mostraram que a distribuição de um fármaco no organismo pode ser modificada pelo uso de sistema de liberação controlada. Estes carreadores melhoram a biodisponibilidade apresentando resultados relevantes na redução dos efeitos colaterais do tratamento convencional. Para o controle efetivo da leishmaniose, as diferentes tecnologias de polímeros de escala nano e o uso de carreadores como direcionamento de bioativos foram introduzidos no mercado e podem evoluir como uma estratégia efetiva no tratamento da leishmaniose sendo necessárias novas investigações para alcançar um produto eficaz e acessível para esta doença negligenciada.

PALAVRAS-CHAVE

Leishmaniose. Nanotecnologia. Sistema para Liberação de Fármacos.

ABSTRACT

Leishmaniasis is a neglected disease, which is estimated to have a prevalence of 12 million cases worldwide, with 350 million people being threatened with contracting the disease in 98 countries. Therefore, the objective of the study was to evaluate conventional anti-leishmania therapy and the potential of pharmaceutical technology as a tool for the treatment and control of the disease. An integrative review was conducted using the databases, Science Direct, Pubmed and Medline. The articles were grouped by content similarity and read and synthesized. Concluded that the distribution of a drug in the body can be modified by the use of controlled release system. These carriers improve bioavailability by presenting relevant results in reducing the side effects of conventional treatment. For the effective control of leishmaniasis, the different technologies of nano-scale polymers and the use of carriers as bioactive targeting have been introduced in the market and can evolve as an effective strategy in the treatment of leishmaniasis and new investigations are necessary to reach an effective and accessible product for this neglected disease.

KEYWORDS

Leishmaniasis. Nanotechnology. System for Drug Release.

1 METODOLOGIA

Para a realização da revisão foi estabelecida a questão norteadora: "Quais são os fármacos usados na terapêutica convencional e quais as novas tecnologias podem ser aplicadas para o desenvolvimento de novas formulação para o combate a leishmaniose?" Em seguida, se iniciou o levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados e indexados no banco de dados eletrônico *Science Direct*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e *Public Medline* (PUBMED) no período de 2013 a 2018 e definiu-se o idioma inglês como critério de inclusão. Foram encontrados 73.046 registros de artigos científicos.

Inicialmente foi realizada busca no *Science Direct* utilizando a palavra-chave *leishmaniasis* ou leishmaniose e encontrou-se a publicação de 936 artigos científicos. Na base Pub Med identificou-se um total de 4.730 e na base de dados da Medline foram encontrados 4.492 artigos. A segunda busca ocorreu com a palavra-chave *nano-technology* ou nanotecnologia e foram encontrados 1.876 no *Science Direct*, 29.278 no PubMed e 20.514.

Diante do volume de publicações foi utilizado filtro de refinamento da própria base de dados para atender aos critérios estabelecidos, especialmente, o filtro de ano de publicação e pesquisas de novos tratamentos da Leishmaniose, como os campos de pesquisa utilizados título e resumo e o operador booleano 'and'.

1.1 LEISHMANIOSE

As leishmanioses tratam de uma doença negligenciada, o qual estima-se uma prevalência de 12 milhões de casos no mundo, sendo que 350 milhões de pessoas estão ameaçadas de contrair a doença em 98 países, sendo 72 destes, em desenvolvimento. Há incidência de 90% dos casos de leishmaniose visceral (LV) em Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal, Quênia e Sudão (HOTEZ *et al.*, 2016; JAIN; JAIN, 2018), com ocorrência predominante dos casos na população infantil. A leishmaniose cutânea apresenta maior prevalência no Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Etiópia, Irã, Peru, Síria e Sudão (HOTEZ *et al.*, 2016); (ORYAN; AKBARI, 2016)

O gênero *Leishmania* ocorre com maior frequência nos países tropicais e subtropicais, onde são reconhecidas pelo menos dez espécies de *Leishmania* responsáveis por doença humana. No Brasil, a *L. infantum chagasi* é a espécie responsável pela forma visceral e a espécie *L. amazonensis* pela forma tegumentar (DE VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015; ALCOLEA *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2017).

Outras formas encontradas mundialmente são *L. tropica* existe em países da costa Leste e Sul do Mediterrâneo e no Oriente Médio e a *L. aethiopica* é prevalente na Etiópia e no Quênia e seu reservatório são mamíferos hiracoides (pequenos roedores) (VAN GRIENSVEN *et al.*, 2016). *L. mexicana* é encontrada no México, Guatemala e Belize com reservatórios roedores e marsupiais (ESCALONA-MONTAÑO *et al.*, 2016).

A LT caracteriza-se por lesões mucosas que atingem as regiões nasofaríngeas e resulta de extensão direta ou de metástase hematogênica de lesão cutânea primária (SILVA *et al.*, 2017). A cura da LT pode ter cura espontânea ou pode evoluir e tornar-se crônica. Em geral, não oferece risco de vida, porém pode causar incapacidade e deixar lesões permanentes que levam ao estigma e ao preconceito social. A leishmaniose LT é causada por várias espécies (*L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. mexicana* e *L. amazonenses*) que apresentam particularidades concernentes às manifestações clínicas, a vetores, reservatórios e padrões epidemiológicos, à distribuição geográfica e até mesmo à resposta imunológica do hospedeiro, entretanto o aspecto mais marcante é o surgimento de lesões de aspecto ulcerado com bordas arredondadas e fundo granuloso, estas lesões podem acometer o tecido epitelial e mucosas (SILVA *et al.*, 2017).

Destaca-se a espécie *L. major* é encontrada no norte do continente africano, no Oriente Médio e na Ásia Central com principal reservatório os roedores. É responsável por lesões na pele que podem ser únicas ou múltiplas, na forma clássica de úlceras com bordas elevadas, com contornos regulares e fundo com granulações grosseiras, podendo haver ou não exsudato seropurulento, ou ainda lesões nodulares, verrucosas, entre outras (GHOTLOO *et al.*, 2015).

As LV caracterizam-se por febre prolongada, perda de peso, astenia, hepatoesplenomegalia e anemia, dentre outras manifestações clínicas. Estes sinais clínicos ocorrem progressivamente ao longo de um período de semanas ou mesmo meses. A co-infecção com outras doenças infecciosas é uma preocupação crescente. Se não tratados, a maioria dos pacientes com manifestações clínicas morre em meses (DE VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015).

A espécie *L. donovani* é a mais frequente no mundo com predominância no subcontinente indiano e na África equatorial. As LV danificam os órgãos ricos em macrófagos, atingindo diretamente o baço, fígado e medula óssea, desencadeando esplenomegalia, hepatomegalia, leucopenia, hipertermia, dentre outras manifestações. (KUMAR ., 2016).

A *L. infantum infantum* é predominante na região do Mediterrâneo, sobretudo em países do Norte da África, na Turquia, Israel, Grécia, Itália, sul da França, Portugal (região de estuários) e Espanha e ainda nos Balcãs, regiões da China e Ásia central. Os seus principais reservatórios são os cães, lobos e raposas (DE MOURA *et al.*, 2016). E a *L. infantum chagasi*, sub-espécie da *L. infantum* predominante na América Latina, incluindo o Brasil, que também desenvolve a leishmaniose visceral e, em casos mais leves, apenas manifestações cutâneas, apresentando como reservatórios os cães e os marsupiais (ALCOLEA *et al.*, 2016).

1.2 TERAPIA

Os princípios ativos abordados nesse tópico são empregados no tratamento das leishmanioses no Brasil e no exterior, ressalta que cada sistema de saúde oferece a conduta adequada de acordo com a região e o tipo de espécie que mais prevalece na região.

A quimioterapia é o tratamento aplicado às três principais formas para o tratamento da leishmaniose (Anfotericina B, Isotionato de Pentamidina e Antimoniato de N-metil glucamina) e é distribuída gratuitamente pelo Ministério da Saúde (MS) por meio do Programa de Endemias Focais (ASSIS *et al.*, 2017). Porém, a quimioterapia desencadeia reações desfavoráveis incluindo toxicidade, baixa eficácia, alto custo e tratamento a longo prazo, e, portanto, novas formas terapêuticas devem ser concebidas para reduzir esses problemas.

A tomada de decisão para o tratamento adequado de um paciente com leishmaniose deve ser precedida de informações sobre a gravidade da doença, gravidez, espécie da *Leishmania*, idade do paciente, histórico de exposição anterior à infecção e a suscetibilidade dos parasitas aos leishmanicidas convencionais (CAPELLO *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2017). Atualmente, tratamento único igualmente efetivo contra as diferentes formas de leishmaniose ainda não está estabelecido. Para cada forma de leishmaniose (LV, LC e/ou LCM), vem sendo utilizado um medicamento ou associações de medicamentos específicos, em dosagens adequadas à situação particular de cada doente (MACEDO BASTOS *et al.*, 2016).

O antimoniato de N-metil glucamina tem a vantagem de poder ser administrado em nível ambulatorial o que diminui os riscos relacionados à hospitalização pois o paciente não necessita de internamento para a administração do medicamento, em contrapartida, nos últimos anos, doses progressivamente maiores dos antimoniais têm sido recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América devido ao aparecimento

de resistência primária do parasito a esses fármacos, principalmente em países como Sudão, Quênia e Índia além de ser contraindicado para gestantes, portadores de insuficiência renal, hepática e cardíaca (CAPELLO *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2015).

O antimoniato de N-metil glucamina é o fármaco de primeira escolha no tratamento da leishmaniose visceral, mesmo com o surgimento de cepas resistência do parasito, falha terapêutica, alta incidência de efeitos adversos com os fármacos de primeira linha e, ainda, quantidade insuficiente de medicamentos para tratar os doentes em áreas endêmicas (CAPELLO *et al.*, 2015 MACEDO BASTOS *et al.*, 2016).

A pentamidina e anfotericina B apresentam desvantagem quanto ao uso devido o tratamento ser realizado por via parenteral, necessitando de cuidados assistenciais para a administração, além de causar toxicidade elevada. A anfotericina B é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade (SANTOS *et al.*, 2018).

O isotionato de pentamidina, uma diamidina aromática, é um agente antiprotozoário que atua, provavelmente, interferindo na transformação do DNA e de folatos, inibindo a síntese do RNA e de proteínas (RAJASEKARAN; CHEN, 2015). Paciente em uso de isotionato de pentamidina podem apresentar reações graves que podem ameaçar a vida do paciente. Incluem: hipotensão, hipoglicemia, pancreatite, arritmia cardíaca, leucopenia, trombocitopenia, insuficiência renal aguda, hipocalcemia e taquicardia ventricular (AKBARI; ORYAN; HATAM, 2017; DE ALMEIDA *et al.*, 2017).

A administração parenteral pode levar ao aparecimento de hipomagnesemia, hematúria macroscópica e reações no local da infusão, como desconforto e dor, até endurecimento, formação de abscesso e necrose muscular. O uso está contraindicado em portadores de insuficiência renal ou hipersensibilidade aos componentes da fórmula (HU *et al.*, 2015).

Em se tratando da anfotericina B (AnfB), é um antibiótico poliênico que apresenta uma boa atividade na destruição de leishmanias intra e extracelular em ensaios *in vitro*. Identifica-se a interferência no episterol precursor do ergosterol, constituinte da membrana citoplasmática do parasito (ZHOU *et al.*, 2017). Pacientes em uso de anfotericina B podem apresentar efeitos adversos, como: febre, cefaleia, náuseas, vômitos, hiporexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, anafilaxia, convulsão e alteração da função renal. O uso está contraindicado em portadores de insuficiência renal ou hipersensibilidade aos componentes da fórmula (SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2015). Atualmente, duas formas da anfotericina B estão disponíveis pelo Ministério da Saúde: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, sendo que esta última apresenta menor toxicidade, reduzido efeitos colaterais e custo mais elevado, o que pode dificultar o seu uso em saúde pública (ZHOU *et al.*, 2017).

O desenvolvimento de multirresistência aos medicamentos leishmanicidas determina a urgência de novos regimes de tratamento visando reduzir a propagação da doença. Novos fármacos e combinações de fármacos são urgentemente necessários para o controle da doença.

1.3 MEDICAMENTOS CONVENCIONAIS PARA TRATAMENTO DAS LEISHMANIOSES REFORMULADOS/APRIMORADOS COM USO DA NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia possibilita a otimização de propriedades farmacocinéticas, alcançando resultados positivos no que se refere as etapas de farmacocinéticas e farmacodinâmicas. O emprego de sistemas nanoestruturados favorece ainda uma permanência maior do fármaco nos sistemas orgânicos e, conseqüentemente, redução da frequência de administração por apresentar uma liberação modificada da droga (AKBARI; ORYAN; HATAM, 2017).

Sistemas nanoestruturados são constituídos por polímeros, lipídios, carbonos, metais, entre outros. Apresentando como principal semelhança uma dimensão em escala nanométrica (ISLAN *et al.*, 2017). As nanoestruturas permitem a entrega de fármacos a células/tecidos específicos, superando dificuldades as dificuldades biofarmacêutica de baixa solubilidade, baixa permeabilidade, toxicidade elevada e degradação. Como qualquer sistema de liberação de fármaco ideal, estes devem ser biocompatíveis, biodegradáveis e estáveis do ponto de vista físico-químico (CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014).

A administração de medicamentos nanoestruturados pode ocorrer por diferentes vias medicamentosas e formas farmacêuticas, incluindo nanoemulsões, nanosuspensões, membranas e pó liofilizado e a funcionalidade do sistema nanoestruturado dependerá do tamanho, forma, carga superficial e estabilidade do sistema (PACHIONI-VASCONCELOS *et al.*, 2016).

O medicamento, em escala nanométrica, pode ser utilizado para alcançar o sistema fagocitário por meio dos macrófagos, que fagocitam as nanopartículas direcionando a entrega específica do fármaco para o parasito que se hospeda dentro da célula (KUMAR *et al.*, 2014).

No caso de fármacos antiparasitários, a funcionalidade (eficiência) em eliminar microrganismos intracelulares dependerá muito mais da concentração do antiparasitário que alcance o compartimento fagocitário do que a própria concentração plasmática. Dessa forma, a veiculação de fármacos leishmanicidas deve ser focada na concentração intracelular, bem como na bioespecificidade, alcançando assim um tratamento eficaz e com reduzidos efeitos colaterais (CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014).

Dessa forma, sistemas de entrega controlada de fármacos por meio aplicação de tecnologia farmacêutica possibilitam uma liberação controlada e entrega direcionada do princípio ativo, com uma ação terapêutica mais específica. Lipossomas, nanopartículas, micropartículas e complexos de inclusão são estratégias para o sistema de liberação controlada de fármaco (AKBARI, *et al.*, 2017).

1.4 LIPOSSOMAS

Os lipossomas constituem-se de vesículas esféricas, com um núcleo central hidrofílico cercado por uma bicamada lipídica, favorecendo efeitos farmacocinéticos

notáveis. Estas vesículas têm sido amplamente estudadas em áreas como terapia gênica e entrega do fármaco devido a sua estabilidade e perfil de toxicidade favorável em relação aos tratamentos tradicionais. Os lipossomas podem encapsular biomoléculas ou fármacos que são hidrofílicos e aumentar a internalização e solubilidade por meio das bicamadas lipídicas das células (DORLO; BALASEGARAM, 2014; BULBAKE *et al.*, 2017). Podem ser utilizados para maximizar a atividade do fármaco e minimizar a toxicidade do fármaco (LAMICHHANE *et al.*, 2018).

Apresentam um atraente sistema de entrega devido a sua facilidade em alterar sua composição química, estrutura e tamanho coloidal, a partir dos métodos de preparação. Os lipossomas podem, portanto, ser fabricados com tamanhos diferentes, funcionalidade, carga superficial e aditivos, variando de vários nanômetros a micrômetros, encapsulando diversos antimicrobianos (CARVALHEIRO *et al.*, 2015).

Já há no mercado o tratamento para leishmaniose utilizando essa tecnologia farmacêutica, onde foi encapsulada a anfotericina B. Esse sistema de entrega de droga é fagocitado pelos macrófagos, o que aumenta a eficácia do tratamento, uma vez que ao ser formado o fagossomo, a entrega do fármaco será direcionada ao parasito que estará contido neste vacúolo (ORTEGA; GIORGIO; DE PAULA, 2017). Interesse das pesquisas em formulações lipossômicas aumentaram significativamente na última década e demonstraram ser mais seguros do que vetores virais devido à sua baixa imunogenicidade, toxicidade limitada, capacidade de transportar uma carga maior para os sítios alvo e uma biodistribuição melhorada (MISTRO *et al.*, 2016; ORTEGA; GIORGIO; DE PAULA, 2017). Podem ser manipuladas para utilização em vias de administração intravenosa, intramuscular e enteral (LAMICHHANE *et al.*, 2018).

1.5 NANOPARTÍCULAS E MICROPARTÍCULAS

Os nanomateriais são sistemas com dimensões de aproximadamente 1-100 nm. Materiais em escala nanométrica apresentam suas propriedades químicas, físicas e biológicas da matéria-prima alteradas, podendo alcançar uma ampla diversidade de aplicações, como por exemplo biossensores, imagens médicas, sistemas de liberação de fármacos e engenharia de tecidos (SEVERINO *et al.*, 2016). As nanopartículas podem ser obtidas de materiais orgânicos (lipídios, polímeros, dendrímeros) e inorgânicos como os metais prata e ouro. Com isso, a literatura relata as mais diversas aplicações.

Empregando o uso de nanopartículas, para atividade anti-leishmania, orgânicas tem-se: polimérica (nanoesferas, nanocápsulas) e lipídicas (nanopartículas lipídicas sólidas) e as inorgânicas: prata, ouro, nanotubo de carbono (ISLAN *et al.*, 2017).

Ensaio realizado por Ahmad e outros autores (2016) desenvolveram um protocolo de síntese verde para a preparação de nanopartículas de prata biogênicas (Ag-NPs) e nanopartículas de prata biogênicas (AnfB-AgNP) com anfotericina B. As nanopartículas de prata biogênicas exibiram atividade significativa contra *Leishmania tropica* com um valor IC_{50} de 4,2 $\mu\text{g/mL}$. A atividade leishmanicida dessas nanopartículas foi consideravelmente maior decorrente da conjugação com anfotericina B (IC_{50}

= 2,43 $\mu\text{g}/\text{mL}$), tornando-se uma alternativa mais eficaz e econômica para a terapia leishmanicida (AHMAD *et al.*, 2016).

Chaubey e outros autores (2018) desenvolveram nanopartículas de quitosana funcionalizadas com curcumina (CUR) para o tratamento da leishmaniose e identificaram uma melhoria no potencial terapêutico devido a ação da curcumina ao alcançar o sistema fagocitário por meio da utilização das nanopartículas.

Abamor *et al.*, (2017) compararam os efeitos leishmanicidas do éster fenetílico do ácido cafeico (CAPE) e nanopartículas de PLGA carregadas com ácido cafeico em promastigotas e amastigotas de *Leishmania infantum in vitro*. Os valores de IC_{50} do CAPE para promastigotas e amastigotas de *L. infantum* foram avaliados como $51,0 \pm 0,8$ e $19,0 \pm 1,4 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente ($P < 0,05$). Por outro lado, NP-PLGA(CAPE) apresentaram atividade leishmanicida superior em ambas as formas dos parasitos, uma vez que seus valores de IC_{50} para promastigotas e amastigotas de *L. infantum* foram $32,0 \pm 1,3$ e $8,0 \pm 0,9 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente ($P < 0,05$).

A combinação de fármacos leishmanicidas com nanopartículas são abordagens promissoras comparado ao tratamento tradicional da leishmaniose, uma vez são facilmente internalizados pelo sistema fagocitário no fígado e baço, liberando a droga dentro do macrófago e, assim, levando a uma alta concentração no sítio alvo (MARRINHO *et al.*, 2015). Nessa mesma vertente podemos citar as micropartículas, que diferenciam das nano em relação ao tamanho. As micropartículas são partículas com tamanho inferior a 200 μm formadas a partir de polímeros sintéticos, com característica biodegradável e oferecem proteção contra a degradabilidade das enzimas. As micropartículas alcançam melhor perfil de liberação quando comparado a dosagem tradicional, pois a concentração terapêutica eficaz mantém-se biodistribuída por um período maior (NETTEY *et al.*, 2017).

Micropartículas de quitosana carregadas com doxorrubicina foram avaliadas para o tratamento da leishmaniose visceral. Estudos *in vitro* foram realizados para verificar a absorção de micropartículas por parte dos macrófagos. Estudos *in vivo* mostraram redução na carga parasitária de leishmanias com a aplicação de micropartículas de quitosana encapsuladas com doxorrubicina (78,2%) quando comparado ao controle (doxorrubicina livre): 33,34% (GHOTLOO *et al.*, 2015; HOSEINI *et al.*, 2016).

Nettey e colaboradores (2017) avaliaram a ação leishmanicida de micropartículas de amodiaquina contra *Leishmania donovani*. As micropartículas foram formuladas por encapsulação do fármaco na albumina de soro bovino utilizando o método do secador por pulverização. O perfil farmacocinético da amodiaquina melhorou com a microencapsulação do fármaco e mostrou uma maior biodisponibilidade, portanto, uma eficiência na eliminação de parasitos dentro dos tecidos quando comparado à solução de fármaco.

1.6 CICLODEXTRINAS

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos macrocíclicos e constituem uma classe de excipientes farmacêuticos composta por unidades de D-glucopiranosose, que unidas

originam estruturas cíclicas tronco-cônicas. Sua classificação é feita de acordo com o número de unidades de D-glucopiranosose contendo seis, sete e oito unidades de glicose, sendo denominadas de α -ciclodextrina (α CD), β -ciclodextrina (β CD) e γ -ciclodextrina (γ CD), respectivamente (CUTRONE; CASAS-SOLVAS; VARGAS-BERENGUEL, 2017).

A α CD possui peso molecular de 972 g/mol e possui menor cavidade. Esta ciclodextrina não forma ligações secundárias provenientes da sua alta solubilidade e é utilizada de forma vasta na indústria de alimentos. A β CD possui peso molecular de 1135g/mol com uma grande cavidade para encapsulação tornando possível uma maior diversidade de aplicações na indústria farmacêutica. A γ CD possui peso molecular de 1297 g/mol, sendo a maior dentre as ciclodextrinas. Todavia, a γ CD é mais suscetível a hidrólise ácida oferecendo menor estabilidade de complexação (SUÁREZ-CERDA *et al.*, 2014).

A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidroxílicos para o exterior conferem a estes açúcares cíclicos propriedades físico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no seu espaço cavitário interior moléculas hidrofóbicas formando complexos de inclusão. O requisito mínimo para a formação do complexo é a compatibilidade de tamanho e geometria entre a cavidade da CD e o complexado. O caráter hidrofóbico da substância complexada também deve ser considerado, pois a polaridade é um condicionador na formação do complexo de inclusão (SUÁREZ-CERDA *et al.*, 2014).

Os complexos de inclusão podem ser formados em solução ou no estado sólido e são conduzidos por dois fatores: o primeiro é estérico e depende da relação de tamanho entre a ciclodextrina e o hóspede. O segundo é a interação termodinâmica entre os diferentes componentes do sistema (ciclodextrina, fármaco, solvente). Para ocorrer a formação de um complexo, deve existir uma energia favorável que conduza o fármaco a cavidade da ciclodextrina (CUTRONE; CASAS-SOLVAS; VARGAS-BERENGUEL, 2017).

Os complexos em solução são formados e dissociados continuamente, onde a cavidade da ciclodextrina é ocupada por moléculas de água de elevada entalpia (interação apolar-polar) e substituída por moléculas menos polares. A afinidade do fármaco pela CD se dá por meio da constante de estabilidade (constante de equilíbrio) do complexo e ocorre frequentemente nas razões molares de 1:1, 2:1, 1:2 e 2:2 (LOFTSSON, 2010). No estado sólido, o fármaco pode ser complexado na cavidade, ou formar agregados fora da CD formando um equilíbrio entre o fármaco complexado e o não complexado.

As CDs tem sido aplicadas na área farmacêutica principalmente no acréscimo da solubilidade, estabilidade química e biodisponibilidade de medicamentos, podendo ainda destacar o seu uso para mascarar odores e sabores desagradáveis de certos fármacos, para reduzir ou eliminar irritações oculares ou gastrointestinais e na prevenção de interações e compatibilidades (BRUSCHI, 2015). A β -ciclodextrina não altera o efeito do fármaco, apenas carrega o princípio ativo e o protege da degradação enzimática.

Kar e outros autores (2017) mostraram a potencialização da atividade leishmanicida da piperolactam por meio da complexação com ciclodextrina. Piperolactam-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HPBCD) foram avaliadas quanto à atividade leishmanicida. A inclusão de piperolactam em nanopartículas HPBCD resultou em um aumento

de 10 vezes e 4-10 vezes em índices de seletividade (CC_{50} / IC_{50}) para cepas resistentes aos medicamentos convencionais. As interações fármaco-portador foram confirmadas em estudos de FTIR. A incorporação completa de piperolactam na cavidade HPB-CD foi verificada em análises DSC e DRX (BHATTACHARYA *et al.*, 2016).

Vários aspectos são considerados no momento de formular um medicamento contendo CD em escala industrial. Os avanços na tecnologia industrial permitem fabricar CDs naturais com elevado grau de pureza, no entanto, as CDs modificadas estão constituídas de uma mistura de numerosos isômeros e homólogos e sua composição pode variar consideravelmente de acordo com o fabricante. Apesar disso, o caráter heterogêneo destas CDs contribui para sua elevada solubilidade aquosa e não constitui um fator que limite sua utilização industrial (ANDRADE *et al.*, 2017).

1.7 MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO PARA TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE EMPREGANDO NANOTECNOLOGIA

O desenvolvimento de novas terapias, a descoberta de novos fármacos para o tratamento da leishmaniose é uma necessidade cada vez maior, uma vez que a terapêutica atual apresenta limitações, tais como reações adversas indesejáveis, biodisponibilidade reduzida e quimiorresistência pelos parasitos (VAN GRIENSVEN, J. *et al.*, 2016). Nos últimos anos, estudos são realizados na tentativa de fornecer novas abordagens. Barros *et al.* (2015) realizaram ensaios *in vivo* em camundongos infectados com *L. major* e evidenciaram a eficácia da anfotericina B formulada em nanodiscos (apolipoproteína-fosfolípidos) para completa eliminação da leishmaniose, quando comparado ao monômero formulado em lipossomas. Ensaio realizado por Neves *et al.* (2011), desenvolveram a pentamidina formulada em nanopartículas de metacrilato e observou-se uma dose eficaz 50% (DE50) seis vezes maior que pentamidina livre, além de ter eliminado completamente *L. infantum* em camundongos Balb/c.

Pachioni-Vasconcelos e colaboradores (2016) empregaram o antimoniato de meglucamina, o leishmanicida mais utilizado no mundo, e desenvolveram formulações do próprio fármaco nanoparticulado e descobriram que o fármaco nanoparticulado tinha atividade superior quando comparado ao fármaco tradicional e ainda alcançaram redução de toxicidade. Os fármacos licenciados no Brasil, antimoniato pentavalente, anfotericina B e pentamidina, para tratamento de leishmaniose tegumentar também foram veiculados em estruturas lipossomais a fim de obter melhor terapêutica (DE ALMEIDA *et al.*, 2018).

O desenvolvimento recente da anfotericina B lipossomal (LAnfB), já disponibilizado pelo Ministério da Saúde, reduziu os problemas de anfotericina B convencional. A Organização Mundial da Saúde propôs a administração de anfotericina B lipossomal com base em administração segura, menor toxicidade, maior biodisponibilidade e melhor tolerada pelos pacientes (OMS, 2018). Além disso, a forma lipídica da anfotericina B é absorvida seletivamente por macrófagos e apresenta menos nefrotoxicidade. Em comparação com a anfotericina B convencional, a anfotericina B lipossomal

tem geralmente efeitos colaterais adversos leves, como erupções cutâneas, urticária, que podem ser resolvidos durante o tratamento (SUNDAR E CHAKRAVARTY, 2013; CHÁVEZ-FUMAGALLI *et al.*, 2015).

No entanto, a utilização da anfotericina B lipossomal apresenta um fator limitante: seu alto custo e, além disso, a forma lipídica da anfotericina B tem meia vida circulante rápida, alcançando concentrações elevadas no fígado e no baço (ORYAN; AKBARI, 2016). A anfotericina B e sua forma lipídica são utilizadas como terapêutica principal contra a leishmaniose, porém recentes relatórios de limitações impulsionam o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e novos métodos de tratamento. Paromomicina e pentamidina são utilizadas em alguns casos, mas cada um tem restrições, tais como acessibilidade, resistência ao atual fármaco utilizado, toxicidade e requerem administração parenteral (ORYAN; AKBARI, 2016).

As dinitroanilinas, nova classe de medicamentos com atividade leishmanicida *in vitro* comprovada, foram desenvolvidas em formulação lipossomal e observou-se que era ativa contra parasitos de *Leishmania* em modelo murino de leishmaniose visceral (LV). Investigou-se ainda o uso de análogos de dinitroanilina (TFL-A) associados a lipossomas, como meios para melhorar ainda mais a atividade leishmanicida TFL. O potencial das formulações lipossômicas foi avaliado *in vitro* contra promastigotas de *Leishmania infantum* e amastigotas intracelulares e *in vivo* em um modelo murino de LV zoonótica.

O TFL-A livre e lipossomal foi ativo *in vitro* contra parasitos de *Leishmania*, e eles também exibiram citotoxicidade e atividade hemolítica reduzidas. Análises em camundongos infectados com *L. infantum*, observou-se redução da carga parasitária de amastigotas no baço em até 97% com utilização de TFL-A lipossomal, em comparação com a carga parasitária do grupo controle não tratado. Esses achados ilustram que a síntese química de novas moléculas associadas a tecnologia farmacêutica permite entrega direcionada do fármaco no sítio alvo, sendo uma estratégia promissora para o gerenciamento efetivo da LV (CARVALHEIRO *et al.*, 2015).

2 CONCLUSÃO

Estudos demonstram que a distribuição de um fármaco no organismo pode ser modificada pelo uso de sistema de liberação controlada de fármaco tais como lipossomas, nanopartículas, micropartículas e/ou ciclodextrinas. Estes carreadores melhoraram a biodisponibilidade por aumento da penetração celular, proporcionam a liberação específica do fármaco no sítio alvo e protegem o princípio ativo da degradação e/ou inativação, alcançando resultados positivos no que trata da redução dos efeitos colaterais do tratamento convencional.

Para o controle efetivo da leishmaniose, as diferentes tecnologias de entrega têm sido utilizadas como direcionamento de bioativos para o fagolisossomo do macrófago onde os amastigotas de *Leishmania* estão localizados. Novo sistema de entrega em escala nano e uso de carreadores com terapêutica efetiva direcionando para o alvo específicos foram introduzidos no mercado e podem evoluir como uma estratégia efetiva

no tratamento da leishmaniose. No entanto, ainda são necessárias novas investigações para alcançar uma terapia eficaz e acessível para esta doença negligenciada.

REFERÊNCIAS

ABAMOR, E. S. Antileishmanial activities of caffeic acid phenethyl ester loaded PLGA nanoparticles against *Leishmania infantum* promastigotes and amastigotes in vitro. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 10, n. 1, p. 25-34, jan. 2017.

AHMAD, A. *et al.* Isatis tinctoria mediated synthesis of amphotericin B-bound silver nanoparticles with enhanced photoinduced antileishmanial activity: A novel green approach. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, v. 161, p. 17-24, 2016.

AKBARI, M.; ORYAN, A.; HATAM, G. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A Review. **Acta tropica**, v. 172, p. 86-90, 2017.

ALCOLEA, P. J. *et al.* Differential protein abundance in promastigotes of nitric oxide-sensitive and resistant *Leishmania chagasi* strains. **Proteomics. Clinical applications**, v. 10, n. 11, p. 1132-1146, nov. de 2016.

ANDRADE, T. A. *et al.* Physico-chemical characterization and antibacterial activity of inclusion complexes of *Hyptis martiusii* Benth essential oil in β -cyclodextrin. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 89, p. 201-207, 2017.

ASSIS, T. S. M. de *et al.* The direct costs of treating human visceral leishmaniasis in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 4, p. 478-482, jul. de 2017.

BHATTACHARYA, P., MONDAL, S., BASAK, S., DAS, P., SAHA, A., & BERA. In vitro susceptibilities of wild and drug resistant *Leishmania donovani* amastigotes to piperolactam A loaded hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanoparticles. **Acta tropica**, v. 158, p. 97-106, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em: 22 de março de 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.

Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf. Acesso em: 24 do maio de 2021

BULBAKE, U. *et al.* Liposomal formulations in clinical use: an updated review. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, p. 12, 2017.

BRUSCHI, M. L. Inclusion complex with cyclodextrins. Chapter 6. In: BRUSCHI, M. L. **Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems**. Elsevier Ltd. UK. 2015

CAPELLO, T. M. *et al.* Chemical composition and in vitro cytotoxic and antileishmanial activities of extract and essential oil from leaves of *Piper cernuum*. **Natural product communications**, v. 10, n. 2, p. 285-288, fev. 2015.

CARVALHEIRO, M. *et al.* Hemisynthetic trifluralin analogues incorporated in liposomes for the treatment of leishmanial infections. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 93, p. 346-352, jun. 2015.

CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas bio(muco)adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos propriedades, metodologias e aplicações. **Polímeros Ciência e Tecnologia**, v. 24, n. 2, p. 203-213, 2014.

CHAUBEY, P. *et al.* Mannose-conjugated curcumin-chitosan nanoparticles: Efficacy and toxicity assessments against *Leishmania donovani*. **International journal of biological macromolecules**, v. 111, p. 109-120, jan. 2018.

CUTRONE, G.; CASAS-SOLVAS, J. M.; VARGAS-BERENGUEL, A. Cyclodextrin-modified inorganic materials for the construction of nanocarriers. **International journal of pharmaceutics**, v. 531, n. 2, p. 621-639, 2017.

DE ALMEIDA, F. A. S. *et al.* Análise do consumo e custo de antifúngicos em um hospital universitário. **Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí**, v. 1, n. 1, p. 61-68, 2018.

DE ALMEIDA, L. *et al.* Nanotechnological Strategies for Treatment of Leishmaniasis--A Review. **Journal of biomedical nanotechnology**, v. 13, n. 2, p. 117-133, fev. 2017.

DE MOURA, T. R. *et al.* Cross-resistance of *Leishmania infantum* isolates to nitric oxide from patients refractory to antimony treatment, and greater tolerance to

antileishmanial responses by macrophages. **Parasitology research**, v. 115, n. 2, p. 713–721, fev. de 2016.

DE VRIES, H. J. C.; REEDIJK, S. H.; SCHALLIG, H. D. F. H. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. **American journal of clinical dermatology**, v. 16, n. 2, p. 99-109, abr. 2015.

DORLO, T. P. C. *et al.* Failure of miltefosine in visceral leishmaniasis is associated with low drug exposure. **The Journal of infectious diseases**, v. 210, n. 1, p. 146-153, jul. 2014.

DORLO, T. P. C.; BALASEGARAM, M. Different liposomal amphotericin B formulations for visceral leishmaniasis. **The Lancet Global Health**, v. 2, n. 8, p. e449, 2014.

ESCALONA-MONTAÑO, A. R. *et al.* Leishmania mexicana: promastigotes and amastigotes secrete protein phosphatases and this correlates with the production of inflammatory cytokines in macrophages. **Parasitology**, v. 143, n. 11, p. 1409-1420, set. de 2016.

GHOTLOO, S. *et al.* Immunomodulatory effects of chitin microparticles on Leishmania major-infected BALB/c mice. **Parasitology international**, v. 64, n. 2, p. 219-221, abr. 2015.

HOSEINI, M. H. M. *et al.* Immunotherapeutic effects of chitin in comparison with chitosan against Leishmania major infection. **Parasitology international**, v. 65, n. 2, p. 99-104, abr. 2016.

HOTEZ, P. J. *et al.* Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 3, p. e0003895, mar. de 2016.

HU, R. V. P. F. *et al.* Randomized Single-Blinded Non-inferiority Trial Of 7 mg/kg Pentamidine Isethionate Versus 4 mg/kg Pentamidine Isethionate for Cutaneous Leishmaniasis in Suriname. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003592, 2015.

ISLAN, G. A. *et al.* Nanopharmaceuticals as a solution to neglected diseases: Is it possible? **Acta tropica**, v. 170, p. 16-42, 2017.

JAIN, V.; JAIN, K. Molecular targets and pathways for the treatment of visceral leishmaniasis. **Drug discovery today**, v. 23, n. 1, p. 161-170, jan. 2018.

KAR, N. *et al.* Development and evaluation of a cedrol-loaded nanostructured lipid carrier system for in vitro and in vivo susceptibilities of wild and drug resistant Leishmania

donovani amastigotes. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 104, p. 196-211, 2017.

KUMAR, R. *et al.* Development of PLGA–PEG encapsulated miltefosine based drug delivery system against visceral leishmaniasis. **Materials Science and Engineering: C**, v. 59, p. 748-753, 2016.

KUMAR, R. *et al.* Study the effects of PLGA-PEG encapsulated Amphotericin B nanoparticle drug delivery system against Leishmania donovani. **Drug delivery**, v. 22, n. 3, p. 383-388, 2014.

LAMICHHANE, N. *et al.* Liposomes: Clinical Applications and Potential for Image-Guided Drug Delivery. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 288, 2018.

LOFTSSON, Thorsteinn; BREWSTER, Marcus E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1607-1621, 2010.

MACEDO BASTOS, M. *et al.* Antileishmanial Chemotherapy: A Literature Review. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 2072-2104, 2016.

MARINHO, D. S. *et al.* Health economic evaluations of visceral leishmaniasis treatments: a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 2, p. e0003527, fev. 2015.

MISTRO, S. *et al.* Liposomal Amphotericin B drug access for the treatment of leishmaniasis in Brazil. **Tropical medicine & international health: TM & IH**, v. 21, n. 6, p. 692-693, 2016.

NEVES, L. O.; TALHARI, A. C.; GADELHA, E. P. *et al.* A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by Leishmania guyanensis. **An Bras Dermatol.**, v. 86, p. 1092-1101, 2011.

NETTEY, H. *et al.* Assessment of formulated amodiaquine microparticles in Leishmania donovani infected rats. **Journal of microencapsulation**, v. 34, n. 1, p. 21-28, fev. 2017.

OMS – Organização Mundial da Saúde. Leishmaniasis. **Fact sheet nº 375**, mar. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 16 out. 2018.

ORTEGA, V.; GIORGIO, S.; DE PAULA, E. Liposomal formulations in the pharmacological treatment of leishmaniasis: a review. **Journal of liposome**

research, v. 27, n. 3, p. 234-248, set. 2017.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 9, n. 10, p. 925-932, out. 2016.

PACHIONI-VASCONCELOS, J. de A. *et al.* Nanostructures for protein drug delivery. **Biomaterials science**, v. 4, n. 2, p. 205-218, fev. 2016.

RAJASEKARAN, R.; CHEN, Y.-P. P. Potential therapeutic targets and the role of technology in developing novel antileishmanial drugs. **Drug discovery today**, v. 20, n. 8, p. 958-968, ago. 2015.

SANTOS, D. C. M. D. *et al.* A new nanoemulsion formulation improves antileishmanial activity and reduces toxicity of amphotericin B. **Journal of drug targeting**, v. 26, n. 4, p. 357-364, abr. 2018.

SEVERINO, P. *et al.* Advances in nanobiomaterials for topical administrations: new galenic and cosmetic formulations. **Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics**, p. 1-23, 2016.

SILVA, J. *et al.* Dynamics of American tegumentary leishmaniasis in a highly endemic region for *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in northeast Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 11, p. e0006015, 2017.

SUÁREZ-CERDA, J. *et al.* A comparative study of the effect of α -, β -, and γ -cyclodextrins as stabilizing agents in the synthesis of silver nanoparticles using a green chemistry method. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, v. 43, p. 21-26, out. 2014.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 16, n. 2, p. 237-252, fev. 2015.

VAN GRIENSVEN, J. *et al.* Treatment of Cutaneous leishmaniasis caused by *leishmania aethiopica*: a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004495, mar. 2016.

ZHOU, L. *et al.* Preparation, characterization, and evaluation of amphotericin B-loaded MPEG-PCL-g-PEI micelles for local treatment of oral *Candida albicans*. **International journal of nanomedicine**, v. 12, p. 4269-4283, jun. 2017.

Data do recebimento: 7 de Novembro de 2021

Data da avaliação: 11 de Dezembro 2021

Data de aceite: 11 de Dezembro de 2021

1 Laboratório de Nanotecnologia e Nanomedicina – LNMED, Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail:

2 Laboratório de Nanotecnologia e Nanomedicina – LNMED, Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail:

3 Laboratório de Nanotecnologia e Nanomedicina – LNMED, Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail:

4 Laboratório de Nanotecnologia e Nanomedicina – LNMED, Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail:

5 Laboratório de Nanotecnologia e Nanomedicina – LNMED, Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail:

6 Laboratório de Nanotecnologia e Nanomedicina – LNMED, Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail:

7 Laboratório de Nanotecnologia e Nanomedicina – LNMED, Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail:

8 Laboratório de Nanotecnologia e Nanomedicina – LNMED, Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: