



Técnicas inovadoras de entrega transdérmica de fármacos na leishmaniose cutânea

Innovative Transdermal Drug Delivery Techniques in Cutaneous Leishmaniasis

Técnicas Inovadoras de Entrega Transdérmica de Fármacos
en la Leishmaniasis Cutánea

Saara Neri Fialho^{1,2,3}, Arlindo Gonzaga Branco Jr^{1,2,6}, Vitória Moraes de Oliveira⁶, Aurileya de Jesus Gouveia^{1,2}, Leandro Do Nascimento Martinez^{1,2,3}, Amália Santos Ferreira^{1,2}, Minelly Azevedo da Silva⁵, Carolina Bioni Garcia Teles^{1,2,3}.

RESUMO

Objetivo: Identificar os estudos que analisaram o uso de distintos sistemas de entrega transdérmica, tanto para novas substâncias com potencial leishmanicida, quanto para os fármacos incluídos no arsenal terapêutico para o tratamento da leishmaniose cutânea. **Métodos:** Para tanto, foram utilizadas as seguintes etapas: identificação do tema, formulação da pergunta norteadora, delimitação dos descritores e seleção das bases de dados, estabelecimento de critérios de exclusão e de inclusão dos trabalhos, busca da amostragem na literatura e pré-seleção dos trabalhos (leitura de resumos e títulos); leitura dos estudos selecionados e, por fim, a interpretação dos resultados. **Resultados:** Diante disso, foram encontrados 903 estudos, sendo 305 com os descritores "leishmaniasis" AND "drug delivery systems" e 598 com os descritores "leishmaniasis" AND "transdermal administration". Desses, foram excluídos 820, após a leitura dos títulos e resumos e mais 67 após a leitura integral do trabalho. Após análise e leitura minuciosa foram selecionados 16 trabalhos. **Considerações finais:** Os estudos revisados neste artigo demonstram que os sistemas de entrega transdérmica têm se mostrado promissores e inovadores no tratamento da leishmaniose cutânea.

Palavras-chave: Leishmaniose, Sistema de entrega transdérmica, *Leishmania*.

ABSTRACT

Objective: To identify studies that analyzed the use of different transdermal delivery systems, both for new substances with leishmanicidal potential and for drugs included in the therapeutic arsenal for the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Methods:** To achieve this goal, the following steps were employed: theme identification, formulation of the guiding question, definition of descriptors and selection of databases, establishment of inclusion and exclusion criteria for the works, literature sampling, and pre-selection of works (reading abstracts and titles); reading of selected studies, and finally, interpretation of results. **Results:** As a result, 903 studies were found, with 305 using the descriptors "leishmaniasis" AND "drug delivery systems" and 598 with the descriptors "leishmaniasis" AND "transdermal administration". Among these, 820 were excluded after reading the titles and abstracts, and an additional 67 after full-text reading. After thorough analysis and reading, 16 studies were selected. **Final considerations:** The studies reviewed in this article

¹ Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal – BIONORTE, Porto Velho - RO.

² Plataforma de Bioensaios de Malária e Leishmaniose (PBML), Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, unidade Rondônia, Porto Velho – RO.

³ São Lucas Educacional-Afya, Porto Velho – RO.

⁴ Instituto Nacional de Epidemiologia da Amazônia Ocidental – EpiAmO. Porto Velho – RO.

⁵ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia – IFRO, Porto Velho - RO.

⁶ Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Porto Velho – RO.

demonstrate that transdermal delivery systems have shown promise and innovation in the treatment of cutaneous leishmaniasis.

Keywords: Leishmaniasis, Transdermal drug delivery system, *Leishmania*.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los estudios que analizaron el uso de distintos sistemas de administración transdérmica, tanto para nuevas sustancias con potencial leishmanicida como para los fármacos incluidos en el arsenal terapéutico para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. **Métodos:** Para lograr este objetivo, se emplearon los siguientes pasos: identificación del tema, formulación de la pregunta orientadora, definición de descriptores y selección de bases de datos, establecimiento de criterios de exclusión e inclusión de trabajos, búsqueda de la muestra en la literatura y preselección de trabajos (lectura de resúmenes y títulos); lectura de los estudios seleccionados y, finalmente, interpretación de los resultados. **Resultados:** En consecuencia, se encontraron 903 estudios, siendo 305 con los descriptores "leishmaniasis" Y "sistemas de administración de medicamentos" y 598 con los descriptores "leishmaniasis" Y "administración transdérmica". De estos, se excluyeron 820 después de leer los títulos y resúmenes, y otros 67 después de la lectura completa del trabajo. Después de un análisis y lectura minuciosos, se seleccionaron 16 trabajos. **Consideraciones finales:** Los estudios revisados en este artículo demuestran que los sistemas de administración transdérmica han demostrado ser prometedores e innovadores en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

Palabras clave: Leishmaniasis, Sistema de entrega de medicamentos transdérmicos, *Leishmania*.

INTRODUÇÃO

Os sistemas de entrega transdérmica de fármacos, amplamente conhecidos como *Transdermal Drug Delivery Systems* (TDDS) ou adesivos transdérmicos, representam uma abordagem projetada com maestria para disponibilizar doses terapêuticas específicas de princípios ativos, de forma controlada e prolongada ao longo do tempo (SHARMA A, et al., 2018). Esses sistemas são notoriamente constituídos por uma matriz polimérica, o próprio composto ativo, bem como por promotores de permeação, que englobam uma gama diversificada de substâncias como dimetilsulfóxido, ureia, álcoois e glicóis (YADAV V, 2012; MALI AD, et al., 2015).

Dentro do panorama dos sistemas de entrega transdérmica, podem ser identificados diferentes paradigmas, entre eles os sistemas de reservatório e o sistema de matriz, cada qual portando características distintivas em relação à liberação dos compostos (YADAV V, 2012; MALI AD, et al., 2015). Esses sistemas inovadores alavancam uma série de benefícios de valor inquestionável, abrangendo desde a manutenção da concentração plasmática do fármaco em níveis constantes, a redução notável de efeitos colaterais, até a otimização da biodisponibilidade mediante a evitação do metabolismo hepático de primeira passagem. Não menos relevante, eles podem concorrer para aprimorar a adesão do paciente ao tratamento, uma vez que fomentam uma interface mais cômoda e simplificada (DHIMAN S, et al., 2011; BHOWMIK LLR, et al., 2013).

Nesse âmbito, a noção de adesão ao tratamento assume uma magnitude substancial, sendo definida como o "grau de conformidade do paciente com as orientações médicas" (FLETCHER RH, et al., 1989). Aprofundando-se na psicologia do paciente, essa adesão está intrinsecamente entrelaçada com a percepção individual da doença e as estratégias adotadas para enfrentá-la. Os adesivos transdérmicos, em tal contexto, emergem como uma forma tangível de traduzir a orientação médica e o engajamento do paciente no tratamento em um continuum mais alinhado com a busca pela recuperação completa.

Contudo, não se pode subestimar os desafios subjacentes à facilitação da adesão e ao engajamento no tratamento. Em um cenário onde inúmeros fatores externos podem influenciar a trajetória do paciente, a promoção da adesão se revela uma tarefa complexa, oscilante, que exige esforços constantes. Estratégias de autocuidado têm se mostrado cruciais nesse cenário, alicerçando o paciente no processo de cura e estabelecendo alicerces firmes para uma adesão mais consistente (SILVEIRA LMC e RIBEIRO VMB, 2005).

A crescente valorização de fármacos que sustentam essa abordagem centrada no paciente e promovem a sua participação ativa no processo de recuperação destaca uma mudança paradigmática na forma como os tratamentos são encarados. Essa mudança é fomentada pelas transformações sociais em curso e encontra

eco nos sistemas de saúde moldados pelas demandas e necessidades da população (MENDES EV, 2010). Enquanto as leishmanioses permanecem como um desafio de saúde pública, é importante enfatizar que as terapias atuais frequentemente enfrentam limitações significativas, que englobam aspectos como toxicidade e custo elevado. Além disso, a administração parenteral dos tratamentos, à exceção da miltefosina, lança luz sobre a necessidade premente por alternativas terapêuticas mais eficazes, seguras e de vias de administrações mais práticas, com o intuito de aumentar a adesão ao tratamento e, por consequência, melhorar as taxas de sucesso (TIWARI N, et al., 2018; SANTIAGO AS, et al., 2021).

Diante das complicações, o desenvolvimento de tecnologias que visem o uso de dispositivos que possibilitem a administração de medicamentos com sistemas que tratam o local afetado pela doença e melhore a qualidade de vida do usuário, são desejáveis. Há registros da importância dos sistemas de liberação de fármacos, considerando que eles mantêm as concentrações plasmáticas em níveis terapêuticos por um longo período, controlando a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*. Essas inovações, são alvo de parte dos estudos da indústria farmacêutica. Sendo assim, esses sistemas ocupam uma posição interessante devido às vantagens biofarmacotécnicas e terapêuticas que apresentam (PEPPAS NA, 2006; PEZZINI BR, et al., 2007; HAMIDIAN H e TAVAKOLI T, 2016).

Com o propósito de debater e investigar novas abordagens terapêuticas para as leishmanioses, considerando as vantagens significativas dos TDDS, esta pesquisa tem como escopo a identificação e análise de estudos que abordam a utilização de diversos sistemas de entrega transdérmica. Tais investigações abrangem não somente novos compostos com potencial leishmanicida, mas também compreendem os fármacos já incorporados ao arsenal terapêutico para o tratamento das formas cutâneas dessa patologia. Baseado nessa premissa, o presente estudo teve como objetivo identificar os estudos que analisaram o uso de distintos sistemas de entrega transdérmica, tanto para novas substâncias com potencial leishmanicida, quanto para os fármacos incluídos no arsenal terapêutico para o tratamento da leishmaniose cutânea.

MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura com base em estudos publicados no período de 2013 a 2023. A revisão integrativa, adotada como método neste trabalho, possui a finalidade específica de examinar o conhecimento previamente acumulado por meio de pesquisas prévias acerca de um tema determinado. Esse método possibilita a síntese dos achados desses estudos e a construção de novas compreensões com base nas conclusões destes (BOTELHO ILLR, et al., 2011).

Para começar, realizou-se a identificação do tema de interesse, seguida da formulação da pergunta central de pesquisa. Além disso, foram delimitados os descritores e selecionadas as bases de dados relevantes para a busca das informações. Critérios estritos de inclusão e exclusão dos trabalhos foram definidos, conferindo uma abordagem meticulosa na seleção dos estudos. A busca literária foi empreendida e antecedeu a fase de pré-seleção dos estudos por meio da leitura de títulos e resumos. As obras escolhidas nesse processo preliminar foram então submetidas a uma leitura minuciosa, e a interpretação dos resultados obtidos encerrou essa etapa de revisão. O cerne que guiou a condução deste estudo foi a seguinte indagação: "Quais estudos veiculados na literatura correlacionam sistemas de entrega transdérmica com o tratamento da leishmaniose tegumentar durante o período compreendido entre os anos de 2013 a 2023?".

A busca por informações foi conduzida nas bases de dados científicas conhecidas como Science Direct e PubMed/Medline. Para isso, foram empregados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) tanto em português quanto em inglês. A estratégia de busca foi cuidadosamente planejada e combinada utilizando operadores booleanos "and" e "or". Essas combinações incluíram termos como "leishmaniose" e "administração transdérmica", bem como "sistema de entrega transdérmica" e "leishmaniose", explorando diferentes perspectivas da pesquisa. As buscas foram realizadas nas bases de dados Science Direct e PubMed/Medline, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), nos idiomas português e inglês: leishmaniose e sistema de entrega transdérmica. A estratégia de busca realizada foi controlada e combinada com os caracteres booleanos and e or, na qual se utilizaram as seguintes combinações:

“leishmaniose” AND “administração transdérmica” e “sistemas de liberação de medicamentos” AND “leishmaniose”, “leishmaniose or leishmaniasis” AND “sistemas de liberação de medicamentos or drug delivery systems”; “leishmaniose or leishmaniasis” AND “administração transdérmica or transdermal administration”.

Para os critérios de inclusão, consideraram-se artigos, teses, dissertações e monografias disponíveis eletronicamente na íntegra e relacionados com o tema da pesquisa, nos idiomas português, inglês ou espanhol e, indexados nas bases de dados referidas. Contextualizando a relação do tratamento para leishmaniose utilizando sistemas de entrega transdérmica, disponíveis no período de 2013 a 2023.

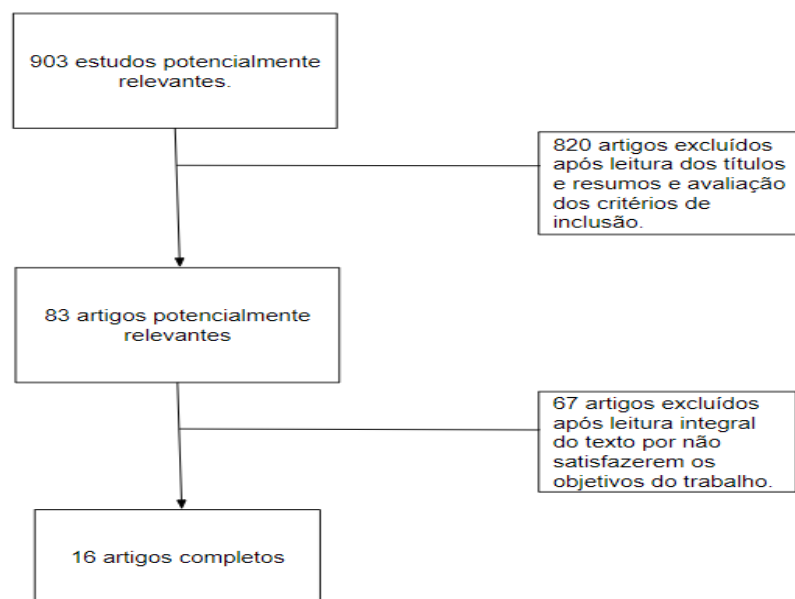
Após a seleção, o material foi lido na íntegra e aqueles que não abordavam os TDDS de forma específica, com investigação para leishmaniose tegumentar, eram excluídos. Outros pontos que também foram adotados como critério de exclusão foram artigos publicados antes de janeiro de 2013, não estivessem no idioma inglês, português ou espanhol e artigos incompletos, que não estivessem publicados na íntegra, assim como, artigos de revisão. Os dados da pesquisa foram organizados e tabulados em planilhas eletrônicas utilizando o software Excel, e após efetuada análise do conteúdo dos artigos descritivamente.

RESULTADOS

Ao implementar as distintas combinações de descritores focalizando a leishmaniose tegumentar em conjunção com os sistemas de entrega transdérmica, uma rica gama de 903 estudos emergiu, subdividindo-se em 305 explorações que associaram os termos "leishmaniasis" AND " drug delivery system", e 598 abordagens que entrelaçaram "leishmaniasis" AND " transdermal administration". Desse amplo espectro, um total de 820 estudos foi criteriosamente eliminado, submetendo-se a uma análise dos títulos e resumos, seguido por uma seleção adicional de 67 estudos após uma imersão completa em seu conteúdo.

Uma vez concluída essa meticolosa triagem, a atenção voltou-se à análise profunda e minuciosa. Essa fase interpretativa revelou 16 trabalhos que se distinguiam em termos de sua consonância com os objetivos do estudo, alinhamento com os critérios pré-definidos de inclusão e exclusão, e potencial para contribuir significativamente ao estudo, conforme **figura 1**. Esse seletivo conjunto de 16 estudos, ao cumprir com os critérios rigorosos de seleção, solidificou-se como a amostra definitiva, constituindo assim uma base sólida e representativa no contexto da exploração do emprego terapêutico dos sistemas de entrega transdérmica em relação às leishmanioses, conforme apresentado no **quadro 1**.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão de literatura.



Fonte: Fialho SN, et al., 2023.

Quadro 1 - Artigos selecionados para esta revisão integrativa.

N	Autores e ano	Objetivo	Principais resultados
1	Ebrahimisadr P, et al., (2014).	Avaliar o efeito do PVA contendo arteméter no tratamento da leishmaniose cutânea em camundongos BALB/c.	Os diâmetros médios das lesões em camundongos tratados com arteméter foram menores do que no grupo controle e as diferenças foram significativas.
2	Kalat et al., (2014).	Desenvolver uma formulação tópica de antimoniato de meglumina lipossomal (MA, Glucantime™) (Lip-MA) e avaliar os efeitos terapêuticos da preparação na lesão induzida por <i>Leishmania major</i> em camundongos BALB/c.	O tratamento com Lip-MA apresentou resposta terapêutica, reduzindo o tamanho da lesão e a carga parasitária.
3	Schwartz J, et al., (2014).	Explorar o potencial de derivados de selênio para o tratamento tópico de CL em camundongos BALB/c infectados por <i>L. major</i> .	O composto, bis-4-aminofenildiselenito apresentou dose efetiva de 50% de 5,6 µM. Esse composto e a paromicina foram formulados em hidrogéis de quitosana e ex vivo estudos de permeação e retenção nas diferentes camadas da pele foram realizados com pele de orelha de porco em células de difusão de Franz. Os resultados mostraram que menos de 2 a 4% da droga disselenito penetrou e permeou a pele. Em contraste, a porcentagem de penetração do PM foi de cerca de 25 a 60%, sem retenção importante na pele. Quando aplicado topicamente a lesões de camundongos BALB/c infectados com <i>L. major</i> , a nova formulação de quitosana disselenito foi incapaz de retardar a progressão da lesão e reduzir a carga parasitária.
4	Pinheiro IM, et al., (2016).	Avaliar o potencial terapêutico in vivo de um emulgel de anfotericina B + ácido oleico (AO) no tratamento da leishmaniose cutânea em modelo experimental.	O emulgel de anfotericina B + ácido oleico apresentou resultados promissores no tratamento da leishmaniose cutânea.

N	Autores e ano	Objetivo	Principais resultados
5	Perez AP, et al., (2016).	Melhorar a liberação tópica de AmB para tratar infecções fúngicas cutâneas e leishmaniose, lipossomas ultradeformáveis contendo anfotericina B (AmB-UDL) foram preparados e caracterizados estrutural e funcionalmente.	Lipossomas tendo Tween 80 como ativador de borda resultaram em máxima deformabilidade e relação AmB/fosfolípido. Estes consistiam em AmB-UDL de 107 ± 8 nm de diâmetro, índice de polidispersão de 0,078 e $-3 \pm 0,2$ mV Zpotencial, exibindo AmB monomérico encapsulado na bicamada com uma eficiência de encapsulamento de 75%. Após a determinação de sua citotoxicidade em queratinócitos (células HaCaT) e macrófagos (células J774), avaliou-se a atividade antifúngica in vitro de AmB-UDL. Verificou-se que as cepas fúngicas (albicans e não- albicans Candida ATCC cepas e isolados clínicos de <i>C. albicans</i>) eram mais sensíveis a AmB-UDL do que células de mamíferos. Os valores mínimos de concentração inibitória para AmB-UDL foram 5–24 e 24–50 vezes menores do que IC50 para células J774 e HaCaT, respectivamente. AmB-UDL a 1,25 µg/ml também exibiu 100 e 75% anti- <i>Leishmania braziliensis</i> promastigota e atividade amastigota, respectivamente. Finalmente, após 1 h de incubação não oclusiva, o acúmulo total de AmB na pele humana foi 40 vezes maior quando aplicado como AmB-UDL do que como AmBisome. AmB-UDL forneceu uma profunda penetração de AmB em direção às camadas epiteliais profundas, alcançada sem intensificadores de permeação clássicos.
6	Escobar et al., (2018).	Estudar a internalização celular, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), toxicidade/genotoxicidade e administração transdérmica de UDL-CIAIPc, e determinar se a PDT foi capaz de induzir atividade antileishmania em <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> modelos experimentais.	CIAIPc-UDL tópico uma vez ao dia mais irradiação com luz visível (20 J/cm ²) duas vezes por semana por 3 semanas foi ineficaz contra camundongos BALB/c infectados por <i>L. (V.) braziliensis</i> , enquanto miltefosine 30 mg/kg/dia por via oral por 10 dias cicatrizou as lesões e cicatrizes, sem parasitas observados nas lâminas. Embora os UDLs preservassem as fotoatividades de CIAIPc e fossem capazes de entregar CIAIPc à derme, eles não foram capazes de resultar na cura de camundongos infectados por CL após PDT. Experimentos usando diferentes modelos animais de CL e lipossomas com maior capacidade de permeabilidade da pele são recomendados.
7	Alishahi M, et al., (2020).	Preparar um sistema de liberação tópica de fármacos que possa liberar glucantime no local de feridas cutâneas por <i>Leishmania</i> .	Os resultados dos estudos morfológicos mostraram que nanofibras uniformes foram preparadas sem nenhum grânulo com diâmetro médio de 404 nm. A investigação TEM confirmou a estrutura núcleo-casca das fibras. O ensaio de liberação de drogas in vitro foi executado usando célula de difusão de Franz, que indicou que 84% do glucantime foi liberado durante as primeiras 9 h. Os resultados indicaram que 4 e 6 cm ² de manta de nanofibras foram promastigotes significativamente mortos em até 78%. Além disso, o ensaio MTT também mostraram que as nanofibras fabricadas não possuem nenhuma citotoxicidade em relação às células fibroblásticas.

N	Autores e ano	Objetivo	Principais resultados
8	Lanza JS, et al., (2020).	Desenvolver uma vacina à base de LiHyp1 e determinar se ela pode induzir imunidade protetora em camundongos BALB/c quando administrada por meio de um adesivo de microagulha solúvel (DMN) pela via cutânea.	A resistência mecânica do DMN e a capacidade de penetração na pele foram testadas. Uma vacina composta por LiHyp1, CpG e lipossomas e injetada por via subcutânea ou uma vacina contendo antígeno e CpG em patches de DMN, sem lipossomas, induziu altas respostas de anticorpos e níveis significativos de proteção contra a infecção pelo parasita <i>L. donovani</i> .
9	Zare MR, et al., (2021).	Desenvolver um adesivo de microagulha (MN) solúvel foi desenvolvido, usando polímeros biodegradáveis (uma mistura de polivinilpirrolidona e carboximetilcelulose) para entrega transdérmica de AMB.	Os MNs apresentaram boas propriedades mecânicas com capacidade de penetrar na pele do rato e atingir as camadas inferiores. Após a inserção na pele, os MNs foram rapidamente dissolvidos para liberar a droga encapsulada, e os microporos resultantes na pele foram rapidamente selados em 30 minutos. Os adesivos MN mostraram não toxicidade quando expostos à linha celular HT-29. Os resultados da citometria de fluxo mostraram um potente atividade leishmanicida in vitro de adesivos MN carregados com AMB contra os parasitos <i>Leishmania</i> (até 86% da morte dos parasitas).
10	Asgari Q, et al., (2021).	Fabricar nanofibras de núcleo-casca carregadas com AmB, usando álcool polivinílico, quitosana e AmB como núcleo, e óxido de polietileno e gelatina como componentes formadores de casca.	Os resultados mostraram que as nanofibras preparadas eram lisas e tinham uma estrutura núcleo-casca com quase nenhuma citotoxicidade contra células fibroblásticas e o estudo de liberação sugeriu que a estrutura núcleo-casca diminuiu a liberação de explosão. O ensaio de difusão em disco revelou que os tapetes nanofibrosos em diferentes concentrações de AmB exibiram atividade significativa contra todas as oito espécies de fungos avaliadas com zonas de inibição de 1,4–2,6 cm. O ensaio de citometria de fluxo também mostrou que o tapete nanofibroso preparado matou significativamente até 84% dos promastigotas de <i>Leishmania major</i> .
11	Higuita-Castro J, et al., (2021).	Desenvolver cápsulas moles de quitosana carregadas com TC2 e SS e determinar o potencial terapêutico como terapia antileishmania.	Cápsulas moles de quitosana incorporando TC2 e SS na proporção 1:1 (CQ) que apresentaram baixa citotoxicidade em macrófagos U937, mas moderada citotoxicidade em fibroblastos Detroit 551 e alta atividade antileishmania contra amastigotas intracelulares de <i>L. braziliensis</i> . A cinética de liberação de TC2 de CQ foi ajustada ao modelo de Korsmeyer-Peppas. Finalmente, CQ foi eficaz no tratamento da leishmaniose cutânea experimental induzida no modelo de hamster. Em conclusão, os CQ são biocompatíveis e podem auxiliar no tratamento da leishmaniose cutânea.

N	Autores e ano	Objetivo	Principais resultados
12	Coelho D, et al., (2021).	Desenvolver um sistema de liberação controlada de duas chalconas sintéticas (trans-chalconas e 3'-(trifluormetil)-chalcona) utilizando nanofibras de álcool polivinílico (PVA) como scaffold.	Os resultados mostraram que os tratamentos com as nanofibras contendo a chalcona NE foram retidos principalmente no estrato córneo, enquanto as suspensões de NE contendo chalcona foram retidas na epiderme e derme. Este resultado é considerado relevante, uma vez que os parasitas se localizam principalmente na derme. Além disso, o ensaio in vitro contra a forma amastigota de <i>L. (L) amazonensis</i> , apresentou valores de IC 50 para trans -chalcona e 3'-(trifluormetil)-chalcona de $24,42 \pm 6,76 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e $15,36 \pm 4,61 \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente. Além de melhorar a solubilidade dos compostos testados em meio de cultura sem o uso de solventes orgânicos, as chalconas na forma nanoemulsionada reduziram o IC 50 para $9,09 \pm 1,24 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (trans -chalcona) e $10,27 \pm 2,27 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (3'-(trifluormetil)-chalcona) que confirmou o potencial da nanoemulsão contendo chalcona para o tratamento da leishmaniose cutânea.
13	Van Bocxlaer K, et al., (2021).	Investigar o uso de sistemas formadores de filme para a entrega de DNDI-0690, um composto de nitroimidazol com potente atividade contra espécies de <i>Leishmania</i> causadoras de LC.	Enquanto o filme Eudragit resultou em maior permeação de DNDI-0690, o filme Klucel foi capaz de depositar quatro vezes mais droga na pele, onde reside o parasita. Das formulações de FFSs, apenas o sistema Eudragit resultou em uma carga parasitária reduzida, mas não reduziu o tamanho da lesão, quando comparado ao controle apenas com veículo. Enquanto a administração de drogas na pele foi modulada com sucesso usando diferentes sistemas FFS, os sistemas FFS selecionados não foram eficazes para a aplicação tópica de DNDI-0690. A conveniência e a estética dos sistemas FFS, juntamente com sua capacidade de modular a liberação de drogas na pele, merecem uma investigação mais aprofundada usando outras drogas antileishmania promissoras.
14	Khan AU, et al., (2022).	Otimizar estatisticamente (usando Design expert® v.12) e fabricar TFL-loaded-TFS, carregado em gel Carbopol-940, com a finalidade de potencializar a solubilidade aquosa do TFL, permeação cutânea e resposta anti-leishmania.	Verificou-se que a formulação otimizada exibe PS de $140,3 \pm 2,3$, PDI de $0,006 \pm 0,002$, %EE de $86 \pm 0,5$ e $43,5 \pm 1,0$ DI. Os resultados da análise TÊM e XRD mostraram estrutura esférica intacta de TFL-TFS e alteração na cristalinidade de TFL, respectivamente. Além disso, o TFL-TFS otimizado foi carregado em gel Carbopol-940 para obter retenção prolongada da pele. Verificou-se que os TFL-TFS exibem um perfil de liberação de TFL sustentado por até 24 h. A permeação cutânea melhorada de TFL-TFS, mesmo na ausência de intensificadores de permeação, mostrou sua adequação para aplicação cutânea. O ensaio de captação de macrófagos demonstrou maior penetração intracelular, A avaliação anti-leishmania in vitro mostrou diminuição de 2,86 vezes e 3,07 vezes no valor de IC 50 de TFL-TFS contra amastigotas e promastigotas <i>L. tropica</i> KWH23, respectivamente. O ensaio de inibição percentual contra amastigotas intra-macrófagos demonstrou que 90,87% de amastigotas foram assassinados na concentração de 50 $\mu\text{g/ml}$ de TFL-TFS, em comparação com a solução simples de TFL, exibindo 54% de morte parasitária.

N	Autores e ano	Objetivo	Principais resultados
15	Costa AMB, et al., (2023).	Desenvolver hidrogéis termossensíveis, sistemas carreadores à base de copolímeros tribloco, com os poloxâmicos 407 (HLB 22) e 188 (HLB 29), para a incorporação do carvacrol, proporcionando sua solubilidade em meio aquoso e reduzindo sua citotoxicidade, possibilitando assim sua utilização como candidato a fármaco com ação antileishmania em formulações de uso tópico ou subcutâneo.	A temperatura de transição sol-gel para o hidrogel binário contendo carvacrol (HG407/188CA) foi de $37,04 \pm 1,35$ °C. HG407/188CA apresentou estrutura lamelar nas temperaturas de 25 °C e 37 °C. HG407/188CA e carvacrol apresentaram IC ₅₀ contra promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> de $18,68 \pm 1,43$ µg/mL e $23,83 \pm 3,32$ µg/mL, respectivamente, e IC ₅₀ contra <i>L. amazonensis</i> amastigotas de $35,08 \pm 0,75$ µg/mL e $29,32 \pm 0,21$ µg/mL, respectivamente. O HG407/188CA reduziu a toxicidade do carvacrol em todas as células de mamíferos avaliadas, elevando o CC 50 em macrófagos peritoneais murinos de $40,23 \pm 0,21$ µg/mL para $332,6 \pm 4,89$ µg/mL, obtendo um Índice de Seletividade (SI) de 9,5 contra 1,37 do carvacrol isolado. HG407/188CA proporcionou maior seletividade do carvacrol para o parasita.
16	Peixoto JF, et al., (2023).	Explorar o potencial do ELAP como agente leishmanicida, aumentando sua biodisponibilidade e estabilidade por meio do desenvolvimento de uma microemulsão (ME).	Estudos de estabilidade revelaram que ELAP-ME (100 µg/mL de ELAP), que era composto de tamanho de glóbulo menor que $120,4 \pm 7,7$ nm, exibiu um bom perfil de estabilidade ao longo de 73 dias. ELAP-ME teve efeito em camundongos BALB/c infectados com <i>L. (L) amazonensis</i> , causando reduções nas lesões das patas após duas semanas de tratamento (~2 vezes) quando comparado aos animais não tratados. Além disso, houve também redução da carga parasitária tanto no coxim plantar (60,3%) quanto nos gânglios linfáticos (31,5%).

Fonte: Fialho SN, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Apesar da alta prevalência dos casos de leishmaniose, poucos são os avanços para o tratamento dessa doença. Sendo a introdução da miltefosina, com administração por via oral, no arsenal terapêutico o progresso mais recente. As opções de medicamentos disponíveis atualmente estão associadas à efeitos colaterais, tais como, cardiotoxicidade, mialgia, pancreatite, hepatotoxicidade, dor abdominal. Além disso, apresentam custo elevado, exigem uma administração a longo prazo, o que complica a conclusão do tratamento, e ainda podem levar ao desenvolvimento de possível resistência (MENEZES J, et al., 2015; BRASIL, 2017; BRASIL, 2020a; 2020b; SILVA MA, et al., 2021). Diante disso, é evidente a necessidade de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da leishmaniose (ULIANA SRB, et al., 2018)

Nessa perceptiva, o avanço da pesquisa científica tem lançado luz sobre a diversidade de sistemas de entrega transdérmica (TDDS) explorados em relação ao tratamento da leishmaniose cutânea. A aplicação destes sistemas vai além da investigação de novas substâncias com potencial leishmanicida, englobando também a otimização dos fármacos já incorporados no arsenal terapêutico convencional.

Um exemplo notável é o estudo conduzido por Coelho D, et al. (2021), que desenvolveu um sistema de liberação controlada utilizando nanofibras de poli(vinil-álcool) (PVA) para duas chalconas sintéticas. Os resultados *in vitro* demonstraram permeação e retenção das substâncias avaliadas, assim como sua atividade leishmanicida contra *L. (L.) amazonensis*.

O fármaco artemeter, um derivado semi-sintético da artemisinina, foi avaliado *in vivo* contra *L. (L.) major* e demonstrou ser promissor quando incorporado ao polímero poli(vinil-álcool) (PVA), uma vez que, os autores observaram uma diminuição significativa no tamanho da lesão quando o grupo tratado com a formulação contendo o fármaco, foi comparado com o grupo controle sem tratamento (EBRAHIMISADR P, et al., 2014).

O estudo de Van Bocxlaer K, et al. (2021) descreveram o uso de um sistema formador de filme para a administração tópica de uma substância antileishmania (DNDI-0690), demonstrando que o filme foi capaz de modular a liberação do composto ativo. Os autores ressaltaram que a modulação cuidadosa da formulação pode auxiliar na entrega tópica do composto investido, assim como, que esforços de formulação tópica devem se concentrar em outros candidatos a medicamentos promissores, a fim de fornecer uma formulação tópica acessível para fortalecer o arsenal de tratamento para LC.

Uma das estratégias promissoras apresentadas nos estudos é o uso de microagulhas solúveis em formato piramidal. Essas microagulhas mostraram resistência aprimorada para perfurar a pele, permitindo a penetração bem-sucedida e completa liberação do fármaco na camada dérmica. Além disso, a rápida dissolução das microagulhas pode levar a um tempo de tratamento reduzido, oferecendo uma vantagem potencial para os pacientes. A ausência de reações de irritação cutânea e o fechamento rápido dos poros criados pelas microagulhas foram considerados aspectos positivos, contribuindo para evitar complicações.

Nesse sentido, os dispositivos com altura de $586 \pm 10 \mu\text{m}$ obtiveram melhor resultado, sem falha na penetração e com entrega da droga encapsulada na camada dérmica. Os MNs, por possuírem uma rápida dissolução, possuem a capacidade de reduzir o tempo de tratamento dos doentes. Assim, os MNs carregados de AMB possuem ótima atividade leishmanicida, tendo cerca de 87% de seu conteúdo entregue à pele/lesão. Os autores recomendaram utilizar cerca de 2-3 adesivos por dia para tratar a doença (ZARE MR, et al., 2021).

Estudos como o de Lanza JS, et al. (2020) corroboram a busca por soluções inovadoras. A utilização de adesivos de microagulhas dissolvíveis para administração de vacina cutânea induziu imunidade protetora em camundongos infectados com *L. (L.) donovani*, demonstrando o potencial das microagulhas na abordagem terapêutica.

Outra abordagem promissora envolve o uso de nanofibras coaxiais, que oferecem maior controle no fluxo de liberação farmacológica, evitando o efeito de explosão medicamentosa. A incorporação de glucantim em nanofibras demonstrou ser segura e eficaz, com a necessidade de apenas uma ou duas trocas de curativo por dia durante algumas semanas. Essa estratégia minimiza a toxicidade para as células humanas, tornando-a uma opção segura para aplicações médicas (ALISHAHI M, et al., 2020).

Outros estudos investigaram o uso de nanofibras uniaxiais e core-shell, os quais mostraram uma liberação sustentada da droga ao longo do tempo. As nanofibras uniaxiais liberam cerca de 50% da droga na primeira hora, enquanto as nanofibras core-shell liberam 34% no mesmo período. A AMB nos tapetes nanofilosos podem ser usados na forma de curativo, sendo adequado para liberar medicação em 24 horas. As nanofibras mataram até 84% dos promastigotas, sendo comparável a droga pura (83%) (ASGARI Q, et al., 2021).

Essas descobertas destacam a importância das nanofibras como uma opção promissora para terapias de liberação controlada na leishmaniose cutânea. Outra estratégia relevante é desenvolver dispositivos de hidrogel binário, que prolongam o tempo de liberação do fármaco. O dispositivo de hidrogel binário prolonga o tempo de liberação medicamentosa. Em 72h o carvacrol isolado apresentou citotoxicidade, enquanto o hidrogel binário contendo carvacrol, não. Sendo assim, o dispositivo testado apresentou bom índice de seletividade (COSTA AMB, et al., 2023).

Uma pesquisa subsequente adotou como base cápsulas de quitosana contendo hidrazida e compostos derivados da planta *Sapindus saponaria* L. Embora tenha revelado uma atividade leishmanicida notável, o composto também demonstrou uma toxicidade moderada em relação aos fibroblastos Detroit 551 e uma toxicidade mais baixa em relação aos macrófagos. Em um período de 48 horas, o ensaio não alcançou o mesmo nível de difusão que o grupo de controle, embora tenha alcançado um valor substancial (20,1 µg/mL) (HIGUITA-CASTRO J, et al., 2021).

Os transfersomes carregados com trifluralina (TFL-TFS) demonstraram eficácia promissora no tratamento da leishmaniose cutânea, devido à sua liberação sustentada e maior eficácia na eliminação dos parasitas. A droga foi liberada da solução nas primeiras 8 horas sem sofrer interferência do pH do meio. Nesse sentido, a permeabilidade da droga aumentou substancialmente quando inserida no interior TFS, com um percentual de permeação cumulativa de 8,97% (TFL-solon é de 2,17%). No que tange a irritação cutânea, TFS-TFL apresentou um eritema não significativo, sem efeito inflamatório (KHAN AU, et al., 2022).

Outra abordagem relevante explorada nos estudos é o uso da AmB-UDL (Lipossomas ultradeformáveis carregados com anfotericina B). Essa formulação demonstrou alta penetração na pele, alcançando as camadas dérmicas profundas. Além disso, a concentração de AmB na pele após 1 hora foi 40 vezes superior em relação a AmBisome, demonstrando assim um resultado satisfatório (PEREZ AP, et al., 2015).

Esses achados sugerem que a AmB-UDL pode ser uma abordagem altamente eficaz no tratamento da leishmaniose cutânea, devido à sua maior penetração na pele e à liberação aprimorada do fármaco nas camadas dérmicas.

Por fim, a epóxi- α -lapachona (ELAP) em microemulsões (ME) também apresentou resultados promissores no tratamento da leishmaniose tegumentar. Os testes de avaliação *in vitro* da atividade anti-leishmania mostraram que o uso de transfersomes carregados com trifluralina (TFL-TFS) apresentaram uma diminuição significativa (2,86 vezes e 3,07 vezes) no valor de IC₅₀ contra amastigotas e promastigotas de *L. tropica* KWH23, respectivamente, quando comparados à solução simples de TFL.

Além disso, o ensaio de inibição percentual contra amastigotas intra-macrófagos demonstrou uma maior eficácia dos TFL-TFS, com 90,87% de amastigotas eliminados na concentração de 50 µg/ml, em comparação com 54% de morte parasitária observada na solução simples de TFL. Em resumo, os resultados sugerem que os transfersomes carregados com trifluralina podem ser uma abordagem promissora para o tratamento da leishmaniose cutânea, devido à sua liberação sustentada e maior eficácia na eliminação dos parasitas (KHAN AU, et al., 2022).

Peixoto JF, et al. (2023) avaliaram o uso da epóxi- α -lapachona (ELAP), uma molécula funcionalizada derivada do lapachol de ocorrência natural, no tratamento da infecção murina por *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*. Em microemulsões (ME) do tipo óleo em água (o/a), no qual demonstraram que o ELAP-ME, apresenta-se como um tratamento promissor para a leishmaniose tegumentar.

A utilização da microemulsão carregada com ELAP demonstrou efeito terapêutico positivo na redução das lesões causadas pela infecção por *Leishmania* e na diminuição da carga parasitária em tecidos específicos.

Essa análise comparativa das diferentes abordagens demonstra o panorama diversificado e em constante evolução das estratégias de entrega transdérmica no tratamento da leishmaniose cutânea. Cada estudo contribui com sua singularidade para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais eficazes, seguras e convenientes, nutrindo a esperança de vencer a batalha contra essa doença negligenciada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sistemas de entrega transdérmica são uma promissora abordagem inovadora para tratar a leishmaniose cutânea. Evidências mostram que essas estratégias oferecem vantagens no tratamento desta doença negligenciada. O uso de adesivos, nanofibras, microagulhas e formulações precisas tem potencial para efetivamente entregar os princípios ativos contra *Leishmania* spp. A entrega transdérmica possibilita a administração localizada, minimizando efeitos colaterais sistêmicos e melhorando a adesão ao tratamento. A pesquisa revelou avanços significativos na busca por alternativas terapêuticas seguras e eficazes. Embora promissora, a abordagem enfrenta desafios, incluindo otimização, segurança e ensaios clínicos. Apesar disso, os sistemas de entrega transdérmica oferecem esperança para tratamentos melhores e mais acessíveis, refletindo a evolução da medicina em direção a abordagens personalizadas e centradas no paciente.

REFERÊNCIAS

1. ALISHAHI M, et al. Glucantime-loaded electrospun core-shell nanofibers composed of poly(ethylene oxide)/gelatin-poly(vinyl alcohol)/chitosan as dressing for cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020; 15(163): 288-297.
2. ASGARI Q, et al. Fabrication of amphotericin B-loaded electrospun core-shell nanofibers as a novel dressing for superficial mycoses and cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021; 606: 120911.
3. BHOWMIK, D, et al. Recent Approaches in Transdermal Drug Delivery System. *The Pharma Innovation Journal*. J.,2013; 2(3): 99 – 108.
4. BOTELHO LLR, et al. O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais. *Revista Eletrônica Gestão e Sociedade*, 2011; 5(11): 121-136.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Casos de Leishmaniose Tegumentar. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2018. 2020a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LT-Casos.pdf>. Acesso em: 26 de julho, 2023.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Informativa nº 13/2020 – CGZV/DEIDT/SVS/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/notainformativamiltefosina.pdf>. Acesso realizado em 23 de julho de 2023.
7. COELHO D, et al. Polyvinyl alcohol-based electrospun matrix as a delivery system for nanoemulsion containing chalcone against *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2021; 198: e111390.
8. COSTA AMB, et al. Sistema termossensível formado por poloxâmeros contendo carvacrol: um sistema carreador eficaz contra *Leishmania amazonensis*. *Acta Tropica*, 2023; 237: e106744.
9. DHIMAN S, et al. Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *Inter. J. Pharm. Pharmaceut. Scien.*, 2011; 3(5): 26-34.
10. EBRAHIMISADR P, et al. Effect of Polyvinyl Alcohol (PVA) Containing Artemether in Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania major* in BALB/c Mice. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2014; 7(5): e9696.
11. FLETCHER RH, et al. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996; 281p.
12. HAMIDIAN H e TAVAKOLI T. Preparation of a new Fe₃O₄/starch-g-polyester nanocomposite hydrogel and a study on swelling and drug delivery properties. *Carbohydrate Polymers*, 2016; 144: 140–148.
13. HIGUITA-CASTRO J, et al. Development of a biocompatible polymeric chitosan system for the release of compounds with leishmanicidal activity. *Materials & Design*, 2021; 212: e110232.
14. KHAN AU, et al. Designing, Optimization and Characterization of Trifluralin Transfersomal Gel to Passively Target Cutaneous Leishmaniasis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022 ; 111(6) : 1798-1811.

15. MALI AD, et al. An updated review on transdermal drug delivery systems. *International Journal of Advanced Science and Research*, 2015; 1(6): 244.
16. MENDES EV. As Redes de Atenção à Saúde. *Ciênc. Saúd. Colet.*, 2010; 15(5): 2297-2305.
17. MENEZES J, et al. Advances in Development of New Treatment for Leishmaniasis. *BioMed Research International*, 2015; 1(11): e101155.
18. LANZA JS, et al. TLR9-adjuvanted vaccine formulated into dissolvable microneedle patches or cationic liposomes protects against leishmaniasis after skin or subcutaneous immunization. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020; 30(586): e119390.
19. PEIXOTO JF, et al. Development of a microemulsion loaded with epoxy- α -lapachone against *Leishmania (Leishmania) amazonensis* murine infection. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023; 636: e122864.
20. PEPPAS NA, et al. R. Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. *Advanced Materials*, 2006; 18(11): 1345-1360.
21. PEREZ AP, et al. Topical amphotericin B in ultradeformable liposomes: Formulation, skin penetration study, antifungal and antileishmanial activity in vitro. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016; 139: 190–198.
22. PEZZINI BR, et al. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007; 43(4): 491–502.
23. PINHEIRO IM, et al. Evaluation of the in vivo leishmanicidal activity of amphotericin B emulgel: An alternative for the treatment of skin leishmaniasis. *Experimental Parasitology*, 2016; 164: 49–55.
24. SANTIAGO AS, et al. Leishmaniasis treatment, current therapy limitations and new alternative requirements: A narrative review. *Research, Society and Development*, 2021; 10(7): e29510716543.
25. SCHWARTZ J, et al. Topical treatment of L. major infected BALB/c mice with a novel diselenide chitosan hydrogel formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014; 62: 309–316.
26. SHARMA A, et al. Transdermal drug delivery system: a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical*, 2018; 7(7): 260-288.
27. SILVA MA, et al. Antileishmanial activity evaluation of a natural amide and its synthetic analogs against *Leishmania (V.) braziliensis*: an integrated approach in vitro and in silico. *Parasitology Research.*, 2021; 120: 2199–2218.
28. SILVEIRA LMC e RIBEIRO VMB. Compliance with treatment groups: a teaching and learning arena for healthcare professionals and patients. *Interface – Comunicação, Saúde, Educação*, 2005; 9(16): 91-104.
29. TIWARI N, et al. Limitations of Current Therapeutic Options, Possible Drug Targets and Scope of Natural Products in Control of Leishmaniasis. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2018; 18(1): 91–104.
30. ULIANA SRB, et al. Chemotherapy of leishmaniasis: present challenges. *Parasitology*, 2018; 145(4): 464-480.
31. VAN BOCXLAER K, et al. Film-Forming Systems for the Delivery of DNDI-0690 to Treat Cutaneous Leishmaniasis. *Pharmaceutics*, 2021; 13(4): e516.
32. YADAV V. Transdermal drug delivery system: review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2012; 3(2): 376-382.
33. ZARE MR, et al. Dissolvable carboxymethyl cellulose/polyvinylpyrrolidone microneedle arrays for transdermal delivery of Amphotericin B to treat cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021; 182: 1310–1321.