



ISSN 1983-4209

---

## RECENTES AVANÇOS NOS SISTEMAS POLIMÉRICOS APLICADOS NO TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA

---

Recent advances in polymeric systems applied in the treatment of Cutaneous  
Leishmaniasis

Izabel Maria Melo Amaral<sup>1</sup>; Mara Gabriela Brasileiro de Lucena Ferreira<sup>1</sup>; Valcilaine  
Teixeira Barbosa<sup>1\*</sup>; Camila Braga Dornelas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil*

\*valcilaine\_abreu12@hotmail.com

### RESUMO

A leishmaniose é uma doença infecciosa que possui como uma de suas formas clínicas a leishmaniose cutânea (LC). Uma das maiores problemáticas de seu tratamento são seus efeitos colaterais e as desconfortáveis vias de administração. Como alternativa para essas limitações, o uso de sistemas poliméricos tem se mostrado promissor. Assim, o objetivo deste estudo é apresentar, através de revisão bibliográfica, os recentes avanços nos sistemas poliméricos aplicados no tratamento da LC. Para esta revisão, realizou-se busca nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct*, utilizando como descritores: *Leishmaniasis*, *cutaneous* e *polymers*. O critério de inclusão foi possuir os polímeros no tratamento proposto e critério de exclusão foram artigos apenas com o resumo disponível ou artigos de revisão. Estes foram aplicados nos artigos de pesquisa publicados nos últimos cinco anos, obtendo de um total de 396 achados, 39 selecionados. Em geral, a maioria dos estudos se baseou na melhoria da atividade biológica, redução da toxicidade e, principalmente, na entrega dos fármacos já existentes no mercado como o antimoniato de meglumina, a paromomicina e a anfotericina, porém, novas substâncias, principalmente



ISSN 1983-4209

naturais, também foram avaliadas. Os principais polímeros estudados foram os naturais, em especial a quitosana e os sintéticos tiveram o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) como destaque. As maiorias dos sistemas encontrados optaram pela via tópica, no entanto, foram encontrados desde nanofibras, micelas poliméricas, suspensões coloidais, scaffolds, emulsões, nanocomplexos, nanocápsulas, nanopartículas poliméricas a filmes. Diante do exposto, notou-se que embora as diversas inovações encontradas tenham demonstrado terapias eficientes, de baixo índice de citotoxicidade e redução de efeitos colaterais, em sua maioria, os estudos encontram-se ainda em fase *in vitro* ou *in vivo*, com apenas um de fase clínica, necessitando ainda maiores avanços para o seu uso no mercado.

Palavras-chave: Leishmaniose Cutânea; Polímeros; Sistemas poliméricos.

## ABSTRACT

Leishmaniasis is an infectious disease that has cutaneous leishmaniasis (CL) as one of its clinical forms. One of the biggest problems with its treatment is its side effects and uncomfortable ways of administration. As an alternative to these limitations, the use of polymeric systems has been highlighted as promising. Thus, the aim of this study is to present, through a literature review, recent advances in polymeric systems in the treatment of CL. For this review, the PubMed and Science Direct databases were searched, using the following descriptors: Leishmaniasis, cutaneous and polymers. The exclusion criterion was to have the polymers in the proposed treatment and the exclusion criterion was articles with only the abstract available or review articles. These were reported in research articles published in the last five years, obtaining a total of 396 findings, 39 selected. In general, most studies were based on the improvement of biological activity, reduction of toxicity and, mainly, on the delivery of drugs already on the market such as meglumine antimoniate, paromomycin and amphotericin, however, new substances, mainly natural, were also evaluated. The main polymers studied were natural ones, especially chitosan, and synthetic ones had poly (lactic acid-co-glycolic acid) as a highlight. Most of the systems found opted



ISSN 1983-4209

for the topical route, however, they were found from nanofibers, polymeric micelles, colloidal suspensions, scaffolds, emulsions, nanocomplexes, nanocapsules, polymeric nanoparticles and films. Given the above, it was noted that although the various innovations have obtained efficient therapies, with a low rate of cytotoxicity and reduction of the resulting effects, most of the studies are still in the in vitro or in vivo phase, with only one of clinical stage, requiring even greater advances for its use in the market.

Keywords: Leishmaniasis Cutaneous; Polymers; Polymeric Systems.

## INTRODUÇÃO

Considerada uma doença negligenciada, ou seja, endêmica e que afeta, principalmente, a população de baixa renda, a leishmaniose pode ser causada por várias espécies de protozoários intracelulares obrigatórios do gênero *Leishmania* e transmitida por um vetor do tipo flebotomíneo, conhecido como mosquito-palha (AKBARI, ORYAN, HATAN, 2021; MANNAN *et al.*, 2021; HANDLER *et al.*, 2015). De acordo com a OMS, existem três tipos de leishmaniose: visceral (LV) ou kalasar, a forma mais grave; cutânea (LC), a mais comum; e a mucocutânea (LM). Estas afetam principalmente as populações mais pobres da África, Ásia e América Latina, associadas diretamente à má-nutrição, falta de recursos e baixa imunidade. Ainda, informações trazem que de 200 países, 98 eram endêmicos para leishmaniose em 2019, sendo que 71 eram para LC e LV e 19 países eram endêmicas apenas para LC. No mesmo ano, 12 países, incluindo o Brasil, reportaram mais de 5000 casos de LC, representando 91% de incidência global de LC (OMS, 2021), o que representa ainda um problema global da atualidade.

A LC é causada por várias espécies, como *Leishmania braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, *L. amazonensis*, *L. mexicana*, encontradas na região que compreende a América do norte e América do sul e *L. aethiopica*, *L. major* e *L. tropica*, encontradas entre as regiões da Europa, África e Ásia (MANNAN *et al.*, 2021). Inicia-se com a formação de uma pápula no local de inoculação, geralmente em locais mais expostos, e se desenvolve em



ISSN 1983-4209

## *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*

*Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 17, n. 4, out/dez 2021

[revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm](http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm)

uma placa ou nódulo que tende a ulceração, que na maioria dos casos se resolve espontaneamente (KREVIC *et al.*, 2015). No entanto, dependendo de fatores como anatomia, severidade da infecção ou resposta imune do hospedeiro pode vir a ser uma LC simples ou complexa, requerendo desde tratamento local até terapias sistêmicas. Além disso, podem existir co-infecção com bactérias ou fungos, que têm como consequência lesões dolorosas e de maior complexidade (ABADÍAS-GRANADO *et al.*, 2021; KREVIC *et al.*, 2015).

Os fármacos utilizados na terapia atual ainda são limitados, caros, dolorosos, causam intensos efeitos adversos e, além disso, uma vacina eficiente ainda não está sendo comercializada (AKBARI, ORYAN, HATAN, 2021). O objetivo atual no tratamento da LC é diminuir o tempo de cura, evitar reincidência e minimizar cicatrizes desfigurantes, no qual os tratamentos tópicos são os mais usados, principalmente quando não há risco de evolução. Os maiores desafios no tratamento de LC estão envolvidos na dificuldade do diagnóstico clínico, pela falta de microscópios nos níveis de atenção básicos para os exames, e no uso antimonial pentavalentes (glucantime), conhecidos por seus efeitos adversos, que são a primeira linha de tratamento desde o início do século XX (NIEVA *et al.*, 2021; RATH *et al.*, 2003). Outras terapias atuais para LC são pentamidina, miltefosina, paromomicina e anfotericina B (NIEVA *et al.*, 2021), com a maioria de uso parenteral. Os métodos locais utilizados incluem pomada de paromomicina, de imiquimod e aplicação de antimonial pentavalentes: estibogluconato de sódio (Pentostam®) e antimoniato de meglumina (Glucantime®), via intralesão. Métodos físicos incluem crioterapia, calor, excisão cirúrgica e laser (KREVIC *et al.*, 2015). Embora muitos estudos para o tratamento leishmaniose já existam, observa-se que as evidências ainda são fracas, pois embora tenham menos efeitos tóxicos, ainda apresentam eficácia variada (ABADÍAS-GRANADO *et al.*, 2021; NIEVA *et al.*, 2021).

Com o avanço da tecnologia, principalmente com as aplicações da nanotecnologia, nota-se que os polímeros vêm sendo cada vez mais empregados na busca por melhores



ISSN 1983-4209

sistemas de liberação de fármacos, seja por via oral ou tópica, como na formação de curativos mais eficientes, visando uma diminuição dos efeitos adversos aos fármacos e melhorando a eficácia do tratamento (ASGARI *et al.*, 2021; KANNAN *et al* 2021; HOROIWA *et al.*, 2020). Assim, este trabalho visa apresentar como a aplicação de polímeros no tratamento da LC vem se desenvolvendo nos últimos anos e quais os seus avanços mais recentes.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

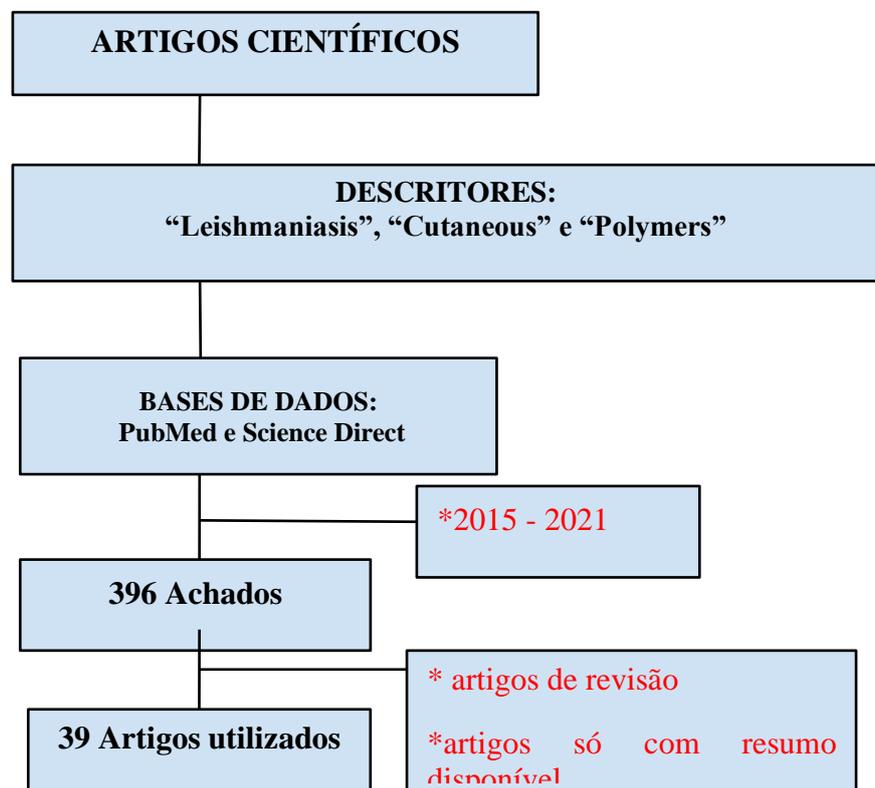
Este estudo é uma revisão de literatura com dados coletados por meio de levantamento bibliográfico no período de 2015 a 2021. Foram pesquisados estudos científicos nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct* utilizando como descritores: *Leishmaniasis AND Cutaneous AND Polymers*. A avaliação inicial dos achados foi feita com a leitura do resumo de cada artigo, tendo como critérios de inclusão possuir os polímeros no tratamento proposto e critérios de exclusão artigos apenas com o resumo disponível ou artigos de revisão. Após a pesquisa nas bases de dados, um total de 396 artigos foram encontrados, sendo 39 artigos utilizados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A pesquisa realizada com os descritores especificados resultou em 396 artigos científicos, no entanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram obtidos um total de 39 artigos. O fluxograma da figura 1 representa o processo realizado de busca e os resultados encontrados.

Os artigos foram avaliados considerando o produto desenvolvido, os polímeros envolvidos no processo e as principais substâncias utilizadas, como pode ser observada na tabela 1.

**Figura 1: Fluxograma dos artigos selecionados**



Fonte: Autoria própria, 2021

**Tabela 1 – Resumo dos produtos desenvolvidos, polímeros e substâncias ativas dos artigos selecionados**

Referências	Produto desenvolvido	Polímero	Substância ativa
-------------	----------------------	----------	------------------



<b>Alishahi et al., 2020</b>	Nanofibras	Quitosana	Glucantime
<b>Tabaei et al., 2020</b>	Nanofibras	Quitosana	Berberina
<b>Horoïwa et al., 2020</b>	Suspensão coloidal	Maltodextrina	Antimoniato de Meglumina
<b>Lalatsa et al., 2020</b>	Hidrogéis	Labrasol	Buparvaquona
<b>Sousa-Batista et al., 2019</b>	Suspensão	poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA)	Anfotericina B-desoxicolato
<b>Silva-Carvalho et al., 2020</b>	Nanocomplexos	Dextrina	Anfotericina B
<b>Karam et al., 2020</b>	Nanocápsulas	Quitosana	Óleo essencial de <i>M. chamomilla</i>
<b>Mendonça et al., 2016</b>	Micelas poliméricas	Poloxamer 407 (Pluronic®)	Anfotericina B
<b>García-García et al., 2020</b>	Suspensão coloidal	Complexo polimérico com diclofenaco [M(diclof) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ].(EtOH) <sub>2</sub> (onde M = Mn(1), Ni(2) e Co (3))	Diclofenaco
<b>Tavares et al., 2019</b>	Micelas poliméricas	Poloxamer 407	Clioquinol
<b>Isha et al., 2018</b>	Partículas poliméricas	Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) carbopol	Anfotericina B
<b>Mendonça et al., 2019</b>	Micelas poliméricas	Poloxamer	Naftoquinona (Flau-A)
<b>Puig-Rigall et al., 2020</b>	Micelas poliméricas	Óxido de polietileno	Miltefosina
<b>Esfandiari et al., 2019</b>	Nanopartículas	Quitosana	Paromomicina
<b>Moreno et al., 2015</b>	Nanopartículas	Quitosana-lecitina	β-lapachona
<b>Abdollahimajd et al., 2019</b>	Filme	Álcool Polivinílico (PVA), Quitosana e argila montmorillonita	Foi avaliado a eficácia de quitosana e Álcool polivinílico (PVA)



<b>Sousa-Batista et al., 2018</b>	Micropartículas	poli(ácido lático-co-ácido glicólico) PLGA	Chalcona nitrosilada
<b>Gélvez et al., 2018</b>	Nanocompósitos	PVP	Nanopartículas de prata e Glucantime
<b>Mehrizi, TZ et al., 2018</b>	Dendrímero globular linear aniônico	Polietilenoglicol	Anfotericina B
<b>Macedo et al., 2019</b>	Micropartículas	poli(ácido lático-co-ácido glicólico) PLGA	Subfração hexânica de <i>Maytenys guianensis</i>
<b>Bahrami et al., 2015</b>	Filme	Quitosana	Quitosana comparada com Glucantime
<b>Ammar et al., 2019</b>	Nanopartícula	poli(ácido lático-co-ácido glicólico) PLGA	Anfotericina B
<b>Oyama et al., 2019</b>	Micelas poliméricas	Pluronic® P-123 e F-127	Não se aplica
<b>Cabral et al., 2019</b>	Nanopartículas	Quitosana	Ácido S-nitroso-mercaptopuccínico
<b>Sousa-Batista et al., 2019</b>	Nanopartículas	PCL	Antimoniato de Meglumina
<b>Noormehr et al., 2018</b>	Conjugado liofilizado de PLGA com antígenos CPA ou CPB	poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA)	Não se aplica
<b>Sousa-Batista et al., 2017</b>	Nanocápsulas	PCL	Quercetina
<b>Sousa-Batista et al., 2017</b>	Injeção com micropartículas	poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA)	Chalcona nitrosilada
<b>Lage et al., 2016</b>	Micelas poliméricas	Poloxamer 407	Hidroxiquinolina
<b>Celes et al., 2016</b>	Membranas	Celulose Bacteriana	Dietilditiocarbamato



<b>Hoseini et al., 2016</b>	Injeção com micropartículas	Quitina e Quitosana	Não se aplica
<b>Varshosaz et al., 2018</b>	Nanopartículas	Quitosana	Dióxido de titânio Antimoniato de meglumina
<b>Kannan et al., 2021</b>	Nanocompósito	Polietilenoimina policatiônica	Óxido de ferro
<b>Zare et al., 2021</b>	Adesivo com microagulhas	Polivinilpirrolidona (PVP) e carboximetilxelulose (CMC)	Anfotericina B
<b>Peralta et al., 2021</b>	Hidrogel	Hidroxipropilmetilcelulose	Risedronato
<b>Fernandez et al., 2020</b>	Nanopartículas	poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA)	Iodeto de amônio
<b>Oliveira et al., 2021</b>	Hidrogéis	Polivinilpirrolidona (PVP)	Anfotericina B
<b>Coelho et al., 2021</b>	Nanofibras	Álcool polivinílico (PVA)	Chalconas
<b>Braz et al., 2020</b>	Goma	Resina extraída da planta <i>Sterculia striata</i>	Não se aplica

Fonte: autoria própria, 2021.

#### *Avanços nos sistemas poliméricos para o tratamento da LC*

Diversos sistemas poliméricos vêm sendo desenvolvidos a fim de melhorar a terapia da leishmaniose cutânea. Dentre eles os que mais se destacaram nos últimos cinco anos foram sistemas baseados em nanofibras, micelas poliméricas, suspensões coloidais, *scaffolds*, emulsões, nanocomplexos, nanocápsulas, nanopartículas poliméricas e filmes.

Como esperado, as pesquisas científicas estão investindo em sua maioria em tratamentos por via tópica de forma a reduzir os efeitos colaterais dos fármacos e ter um tratamento mais eficiente e mais seguro para o paciente. A avaliação de novos curativos,



ISSN 1983-4209

através de diferentes bases tecnológicas, a serem utilizados para LC, foram os principais achados deste trabalho, porém sistemas via subcutâneos ainda estão sendo desenvolvidos.

Com relação aos polímeros, é possível observar uma forte tendência no uso de polímeros naturais, principalmente a quitosana, que foi usada na grande maioria dos produtos estudados (9 artigos). Acredita-se que o fato de a quitosana ser um polímero já com propriedades antimicrobianas, associado às suas características físico-químicas úteis em diversos tipos de sistemas de liberação de fármacos incluindo de uso tópico, bem como sua abundância e baixo custo, sejam os fatores que contribuem para sua ampla escolha (Esfandiari *et al.*, 2019; Varshosaz *et al.*, 2017; Alishahi *et al.*, 2020).

Enquanto isso, o uso de polímeros sintéticos se mostra mais diversificado, variando dentre outros em PVA, PVP, poloxamer e PLGA, sendo estes dois últimos os mais utilizados (PLGA - 7 artigos). O poloxamer possui um sistema anfifílico, podendo carrear tanto fármacos hidrofílicos quanto hidrofóbicos, já o PLGA, pode ser utilizado em diversas formulações, com características de alta taxa de biocompatibilidade e biodegradabilidade, além de ser reabsorvível (Mendonça *et al.*, 2016; Mendonça *et al.*, 2019; Sousa-Batista *et al.*, 2019; Fernandez *et al.*, 2020).

Um dos processos utilizados para a formação dos sistemas poliméricos para LC é a eletrofição, que resulta em nanofibras, que apresentam como vantagens alta área de superfície e estrutura microscópica porosa, que potencializam a regeneração do tecido danificado (Rosman *et al.*, 2021). Utilizando nanofibras de quitosana com óxido de polietileno, gelatina e álcool polivinílico e, como substância ativa, o glucantime, Alishahi *et al.* (2020) desenvolveram um curativo para lesões causadas por leishmaniose obtendo alta capacidade de eliminar promastigotas e não apresentando citotoxicidade em fibroblastos. Com o mesmo polímero junto ao óxido de polietileno, Tabaei *et al.* (2020) estudaram nanofibras contendo berberina, que se apresentaram promissoras no tratamento das lesões *in vivo*, melhorando a cicatrização e auxiliando na regeneração do tecido lesionado.

Outros estudos ainda observaram que nanofibras de álcool polivinílico contendo chalconas embora proporcionem um direcionamento da substância ativa no sítio de aplicação, quando comparados com as nanoemulsões da mesma substância ativa, se



mostraram mais eficazes por, ao invés de ficarem retidas no extrato córneo, como as nanofibras, se acumulam na epiderme e derme, que são os locais nos quais os parasitas costumam estar (Coelho *et al.*, 2021).

Ainda na área de curativos, filmes também foram avaliados. O único estudo encontrado nesta revisão, com avaliação clínica, teve como objeto de estudo um nanocompósito de PVA, quitosana e montmorilonita (Abdollahimajd *et al.*, 2019). Embora tenham demonstrado que este filme pode ser seguro e efetivo para LC em pacientes que não são bons candidatos para fármacos sistêmicos ou em casos que não respondem ao tratamento, o estudo ainda possui limitações, como falta de grupo controle, pequena quantidade amostra e falha na avaliação dos efeitos histológicos da quitosana (Abdollahimajd *et al.*, 2019). Filmes de nanoquitosana foram estudados por Bahrami *et al.* (2015), e embora não tenham demonstrado significativa diferença isoladamente em relação ao glucantime na redução do tamanho da lesão, foi visto que o filme de nanoquitosana aumentou a taxa de contração da ferida, de re-epitelização e formação de tecido cicatrizante, sendo considerado interessante juntamente com a terapia com glucantime. Nota-se que mesmo com a busca de novas formulações tópicas, estas parecem não ser eficazes para redução da carga parasitária necessitando de associações com formulações parenterais. Segundo Celes *et al.*, 2016, membrana de celulose bacteriana contendo dietilditiocarbamato demonstrou significativa redução no tamanho da lesão, da carga parasitária e da resposta inflamatória, no entanto a associação com o antimônio pentavalente via intraperitoneal reduziu significativamente o desenvolvimento da doença e da carga parasitária.

Hidrogéis são outras alternativas, geralmente de baixo custo, desenvolvidas para LC. Gel de carbopol com sistema de buparvaquona incorporado demonstrou ser um produto de baixo custo, facilmente escalonável, não invasivo e com ótimos resultados *in vitro* e *in vivo* com relação à seletividade dos parasitas e na redução do parasitismo (Lalatsa *et al.*, 2020). Outro tipo de hidrogel com PVP, usando anfotericina B incorporada, avaliou citotoxicidade e inibição de *L. amazonensis*, tendo bons resultados, no entanto com resultados ainda *in vitro* (Oliveira *et al.*, 2021).



As micelas poliméricas também vêm sendo bastante estudadas no tratamento de LC com diferentes substâncias ativas. A maioria destas micelas são baseadas em Poloxamer, um co-polímero sintético tribloco não-iônico formado por uma cadeia central hidrofóbica de óxido polipropileno embebido em duas cadeias de óxido de polietileno com característica hidrofílica (Carvalho *et al.*, 2021). De acordo com Oyama *et al.* (2019), estes materiais tendem a ser promissores no tratamento da leishmaniose cutânea por sua seletividade frente aos macrófagos sem causar danos às células vermelhas. Dentre as substâncias estudadas sendo carregadas por esses sistemas estão a anfotericina B, naftoquinona, clioquinol, miltefosina e hidroxiquinolina (LAGE *et al.*, 2016; Mendonça *et al.*, 2016; Tavares *et al.*, 2019; Mendonça *et al.*, 2019; Puig-Rigall *et al.*, 2020).

Diferentes nanopartículas também fazem parte da escolha dos estudos atuais para LC, principalmente com revestimentos poliméricos que auxiliam na redução dos efeitos adversos. Nanocarreadores coloidais poliméricos de maltodextrina contendo antimoniato de meglumina foram avaliados para tratamento tópico em murinos, tendo eficácia similar que quando comparada à injeção intraperitoneal do mesmo fármaco (Horoíwa *et al.*, 2020). Ácido S-nitroso-mercaptosuccínico encapsulado em nanopartículas de quitosana demonstraram redução dos parasitas, bem como inibição do seu crescimento e redução no tempo de resolução da infecção, além de não ter apresentado toxicidade em macrófagos *in vitro* (Cabral *et al.*, 2019). Os mesmos autores sugerem aplicação por administração direta por inoculação subcutânea ou por incorporação da suspensão polimérica em um hidrogel (Cabral *et al.*, 2019). Nanopartículas de quitosana também foram avaliadas por Esfanidiari *et al.*, (2019) como carreadores de paromomicina com estudo *in vitro*, que demonstrou um adequado sistema de entrega de fármacos para serem englobadas por macrófagos sem atividade citotóxica. Outros ainda associaram nanopartículas de quitosana e lecitina como carreadores de betalapachona. Como resultados, embora não tenha havido redução parasitária, não houve progressão da lesão e a atividade antiinflamatória foi confirmada (Moreno *et al.*, 2015). Nanopartículas de antimônio com policaprolactona foram produzidas com o intuito de direcionar o fármaco ao seu local de ação, no entanto, observaram que o alvo preferencial foram órgãos infectados como fígado, baço e pulmões, mas pouca



ISSN 1983-4209

distribuição para as lesões, sendo então considerada um possível tratamento com mais evidências para a LV ao invés da LC (Sousa-Batista *et al.*, 2019).

Não só nanopartículas como também micropartículas estão sendo estudadas. Subfração hexânica de *Maytenys guianensis* apresentou isoladamente uma alta inibição de amastigotas de 70% e 59% em 24 e 48h, bem como redução no número de parasitas, quando em associação com Micropartículas de PLGA, embora mais atenuada, sua atividade foi mantida e de forma mais sustentada ao longo do tempo, sendo considerada promissora de forma a ser uma terapia alternativa ou complementar na LC (Macedo *et al.*, 2019). Semelhante sistema de micropartículas de PLGA, porém carregadas com chalconas demonstraram atividade *in vitro* e *in vivo* com relativa seleção para o parasita, diminuindo toxicidade ao macrófago e, além disso, foi observado que uma única injeção deste produto obteve uma redução parasitária muito melhor que o próprio fármaco de escolha atual, o glucantime (Sousa-Batista *et al.*, 2017). Com o intuito de melhorar o rendimento do produto anterior, os mesmos autores utilizaram então a técnica de *spray drying* no processo, melhorando o rendimento e mantendo a atividade antileishmaniose e antioxidante (Sousa-Batista *et al.*, 2018). Essas técnicas estão sendo cada vez mais avaliadas para diferentes sistemas poliméricos. Um estudo de Silva-Carvalho *et al.* (2020) obteve uma formulação de dextrina com anfotericina B utilizando duas técnicas: *spray drying* e liofilização e obteve que ambas as formulações tiveram a capacidade de reduzir a citotoxicidade da anfotericina B.

Outros sistemas menos comuns são os complexos como o estudo de García-García *et al.* (2020), que realizou a síntese de uma nova família de polímeros de coordenação monodimensional baseados no ligante diclofenaco com metais como manganês, níquel e cobalto, que demonstraram atividade *in vitro* maior que o glucantime, sendo promissores para estudos *in vivo*. Poucos estudos com polímeros estão associados à produção de vacina, apenas um foi encontrado com o intuito de melhorar a resposta imune. Noormehr *et al.*, (2018) utilizaram nanopartículas de poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) para melhorar uma vacina com cisteína peptidase recombinante, no entanto, embora tenham obtido uma melhora com o uso do polímero, é necessário ser observado o efeito a longo termo e outros aspectos da resposta imune. Sistemas transdérmicos, embora mais recentes,



demonstram ser promissores no tratamento da LC. Um exemplo encontrado em nossa pesquisa foi o estudo de Zare *et al.* (2021), que desenvolveram um adesivo com microagulhas dissolvíveis com anfotericina B, usando PVP e CMC para aplicação transdérmica, que em 30 minutos liberou o fármaco e demonstrou uma eliminação de até 86% dos parasitas, mas ainda em análises *in vitro*.

### *Substâncias ativas aplicadas no tratamento da LC*

Como foi visto, diferentes compostos com propriedades antileishmaniose vêm sendo estudados atualmente com a finalidade de potencializar a terapia e reduzir os efeitos adversos de seu tratamento. Dentre as substâncias analisadas, compostos já utilizados na terapia, geralmente sintéticos, são os mais recorrentes devido à eficácia e mecanismo de ação em geral já conhecidos (Almeida, Santos, 2011). Foram encontrados, nos artigos selecionados, fármacos como Anfotericina B, Antimoniato de meglumina (AM), Buparvaquona, Diclofenaco, Clioquinol, Miltefosina, Paromomicina, Dietilditiocarbamato, Residronato, Eudragit e Olamina.

Os antimoniais pentavalentes (Antimoniato de meglumina - Glucantime) são bastante eficazes no tratamento da leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral, provocando regressão rápida das lesões clínicas (Rath *et al.*, 2003). Seu mecanismo de ação ainda não é muito elucidado, acredita-se que atua interferindo na  $\beta$ -oxidação e glicólise dos ácidos graxos do parasita, induzindo a depleção dos níveis de ATP intracelular (Moreira *et al.*, 2017). Nos estudos de Alishahi *et al.*, (2020), foram desenvolvidas nanofibras de óxido de polietileno carregadas com glucantime para lesões cutâneas de leishmaniose, observando como resultados alta destruição dos promastigotas e sem reação de citotoxicidade. No estudo de Horoiwa *et al.* (2020), nanocarreadores à base de maltodextrina contendo antimoniato de meglumina foram desenvolvidos para uso tópico, apresentando eficácia semelhante na redução da carga parasitária e atividade cicatrizante superior, em comparação ao medicamento de referência (glucantime).



ISSN 1983-4209

Alguns trabalhos trazem além do sistema polimérico com o glucantime, a associação com outros fármacos em conjunto. Gelvez *et al.* (2018) desenvolveram um biocompósito com polivinilpirrolina (PVP), formando PVP-nano de prata e glucantime, no qual as nanopartículas de prata foram obtidas por síntese biogênica, cobertas com PVP e posteriormente carregadas com glucantime. Os resultados obtidos foram 65,67% de inibição da formas promastigotas de leishmaniose e uma redução do índice de infectividade em 23% e da toxicidade celular. Sendo o principal mecanismo de ação da nanopartícula de prata, o rompimento da membrana celular combinada com a dissolução da nanopartícula de prata, liberando íons de prata, os quais interagem com proteínas celulares induzindo suas funções (Mikhailova, 2020). Outros desenvolveram nanopartículas de dióxido de titânio/quitosana carregadas com glucantime e observaram que, em uma concentração de 50g/mL, as nanopartículas reduziram a proliferação de promastigotas e amastigotas 13 e 4 vezes mais, respectivamente, em comparação com glucantime isoladamente (Varshosaz *et al.*, 2017).

A anfotericina B (AmB) também está entre os fármacos mais empregados no tratamento da leishmaniose cutânea. Seu mecanismo de ação é baseado na sua ligação a fração ergosterol da membrana celular, induzindo a formação de canais iônicos causando despolarização e morte celular (Laniado-Laborín, Cabrales-Vargas., 2009). Ainda, o AmB pode induzir a danos oxidativos às células, aumentando a permeabilidade celular (Noor e Preuss., 2021). A toxicidade e efeitos adversos da AmB, como nefrotoxicidade, limitam sua usabilidade, pois trazem consequências significativas no quesito de desfechos clínicos e custos hospitalares (Falci, Pasqualotto., 2015).

Diante da elevada toxicidade apresentada com o uso da AmB, os estudos voltados para a sua molécula visam desenvolver sistemas que reduzam seus efeitos adversos. Ammar *et al.*, (2019) desenvolveu nanopartículas de PLGA carregadas com AmB para o tratamento intralesional, embora seja comum a aplicação intravenosa, de leishmaniose major que apresentou como resultado uma significativa redução da lesão cutânea. Em estudo de Ishaq *et al.*, (2018) foram desenvolvidas emulsões poliméricas de hidroxipropil celulose (HPMC) carbopol carregadas com AmB, no qual observou-se 50% de taxa de mortalidade dos parasitas a 0,2 µg/ml de AmB e 100% de mortalidade com 20 µg/ml de AmB. Outro estudo



trouxe ainda a AmB impregnada em micelas poliméricas de poloxamer 407 para o tratamento de lesões leishmanicidas em camundongos, obtendo como resultados valores de  $IC_{50}$   $1,83 \pm 0,4$  e  $22,1 \pm 0,7$  mM, de micelas com AmB e sem, respectivamente em promastigotas (Mendonça *et al.*, 2016). Sistemas que afetam a solubilidade dos fármacos também foram avaliados, no qual um aumento de 478 vezes na solubilidade e redução de 95% da toxicidade tanto *in vivo* como *in vitro* de AmB, foram observadas quando incorporadas a um dendrímero aniônico linear, se mostrando um potente redutor de carga parasitária quando comparado com glucantime (Mehrizi *et al.*, 2018). Silva-Carvalho *et al.*, (2020), também desenvolveram formulações com significativa redução de citotoxicidade do AmB, com o seu uso em micropartículas de PLGA aplicadas como injeção obtendo uma redução de 97% da carga parasitária (Sousa-Batista *et al.*, 2019).

Outro fármaco sintético estudado foi a paromomicina, que é um antibiótico aminoglicosídeo extraído de *Streptomyces rimosus*. Seu mecanismo de ação ocorre pela inibição de síntese protéica, através de ligação às proteínas ribossômicas induzindo a leitura equivocada do mRNA, impedindo desta forma o crescimento do parasito (Soares-Bezerra. 2004). A maior vantagem na utilização da paromomicina na terapia de leishmaniose é seu baixo custo, no entanto, seus efeitos colaterais como nefrotoxicidade e ototoxicidade, associados a sua necessidade de administração parenteral induzem a pesquisa de sistemas para sua aplicação (Bastos, 2016). No estudo de Esfandiari.,(2019), nanopartículas de quitosana carregadas com paromomicina foram desenvolvidas, apresentando uma excelente absorção em macrófagos e sem atividade citotóxica. Hidrogéis carregados com buparvaquona (BPQ) demonstraram como resultados, através de análise histopatológicas, redução da carga parasitária e induziram a cicatrização de lesões em animais tratados (Lalatsa *et al.*, 2020). O mecanismo de ação de BPQ ainda não é muito bem elucidado, mas acredita-se que a BPQ bloqueia a cadeia respiratória do parasita (Muller *et al.*, 2016).

A miltefosina (hexadecilfosfocolina), é o único medicamento oral indicado para o tratamento da leishmaniose (Sunyoto *et al.*, 2018), seu mecanismo de ação ainda não está muito bem elucidado, entretanto sugere-se que ela possui propriedades imunomoduladoras, outros induzem que a molécula atua no parasito provocando apoptose e a alteração das vias



ISSN 1983-4209

de sinalização celular mediada por lipídeos, e outra hipótese sugere que a sua ação está relacionada com a inibição da síntese de lipofosfoglicano (LPG) e glicoproteína do parasito (Bastos, 2016). Puig-Rigall *et al.*, (2020), desenvolveu micelas poliméricas de óxido de polietileno carregadas com miltefosina, tendo como resultado uma maior ativação do medicamento incorporado no composto quando comparado com sua administração independente.

Alguns fármacos envolvidos em outras classes farmacológicas também foram encontrados, como o diclofenaco, que possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipirética, com uso principalmente em crises de enxaquecas, pós-operatório, dor inflamatória e reumatismo não articular (Lima *et al.*, 2015). Seu mecanismo de ação, ainda não muito definido, acreditando-se ser inibição da síntese de prostaglandinas em tecidos, por meio da inibição da ciclooxigenase, também foram estudadas para leishmaniose cutânea (Geller *et al.*, 2012). Segundo os estudos de García-García *et al.* (2020), complexo com ligante de diclofenaco demonstrou atividade antiparasitária contra cepas de leishmaniose, inclusive em baixas concentrações, com valores superiores quando comparado ao de glucantime.

Em estudos de Kannan *et al.*, (2021), foi sintetizado nanocompósito baseado em óxido de ferro dopado de [CeLn] 3/4+ ligado a polietilenoimina policatiônica, o produto desenvolvido é citotóxico *in vitro* contra três espécies de leishmania, e *in vivo* a eficácia do nanofármaco foi avaliada em um creme para aplicação tópica com excelentes resultados. Supõe-se que o mecanismo de nanopartículas de óxido de ferro seja baseado em sua ação antibacteriana de induzir a toxicidade através da despolarização da membrana, causando perda de integridade celular, produção de espécies reativas de oxigênio, danos ao DNA e liberação de íons metálicos que atacam a homeostase celular (Arias *et al.*, 2018).

Os Bifosfonatos (BPs) são fármacos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas, tais como osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, entre outras. Apresentam-se sob duas formas: contendo nitrogênio (risedronato) e não contendo nitrogênio (etidronato) em sua composição (Izquierdo, 2011). Seu mecanismo de ação baseia-se em sua incorporação em locais de remodelação óssea inibindo a calcificação e a



ISSN 1983-4209

degradação da hidroxiapatita (Drake *et al.*, 2009). Outros estudos demonstram que os BPs têm a capacidade de inibir a enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS) no citosol do parasita, como mecanismo de ação (Christensen *et al.*, 2016). Em Peralta *et al.*, (2021) foi desenvolvido hidrogel de hidroxipropilmetilcelulose carregados com complexos de Eudragit EPO (EuE) e risedronato (Ris), observando uma inibição parasitária de 69,5 e 73,7% nos grupos tratados com Ris e EuE-Ris, respectivamente.

Outros fármacos menos utilizados, como iodeto de amônio e clioquinol foram avaliados. Em estudo de Fernandez *et al.*, (2020), foram desenvolvidas nanopartículas poliméricas de PLGA e lipídicas carregadas com iodeto de amônio (C6<sub>1</sub>), onde as nanopartículas de PLGA demonstraram uma melhor eficácia contra formas amastigotas intracelulares. Clioquinol que é associado a uma resposta imune Th1 (produzindo altos níveis de IFN- $\gamma$ ) foi incorporada a micelas poliméricas, observando uma redução da carga parasitária e diâmetro da lesão leishmanicida (Tavares *et al.*, 2019).

Embora a maioria dos compostos estudados sejam sintéticos, compostos naturais também vêm sendo avaliados no tratamento da LC. Acredita-se que mesmo apresentando fácil administração e baixa toxicidade, ainda possuem poucos estudos devido a muitas vezes apresentarem uma menor eficácia comparados às substâncias dos tratamentos já preconizados (Almeida, Santos, 2011). Entre as substâncias têm-se as Chalconas, Berberina, derivados de Naftoquinona (Flau-A), Óleo essencial de *M. chamomilla*, Eluato hexânico da casca de *Maytenus guianensis*, Quercetina, ácido S-nitroso-mercaptosuccínico, Extratos de *Arrabidaea chica* e Quitosana.

Atualmente, observa-se um grande investimento no estudo e desenvolvimento de chalconas que são flavonóides com cadeia aberta e altamente distribuídas no reino vegetal, apresentam possibilidades de modificações em relação ao mecanismo de estrutura e atividade (Lemes *et al.*, 2017). Pode-se citar como atividades farmacológicas das chalconas antioxidante, antinociceptiva, anticonvulsivante e antiinflamatória dentre outras (Ferreira *et al.*, 2018). Em seu trabalho, Coelho *et al.*, 2021, reporta a síntese de nanofibras impregnadas com chalconas (trans-chalconas e 3-trifluormetil) que inibiram o crescimento parasitário, com alta eficácia, de amastigota de *L. amazonensis*. Micropartículas de PLGA carregadas



ISSN 1983-4209

com nitrochalcona (CH8) também foram sintetizadas para um tratamento localizado de dose única, observou-se que uma única dose da injeção de CH8/PLGA reduziu as cargas de parasitas em 91%, comparando com injeções triplas com CH8 livre (80%) e, ainda, tratamento com glucantime foi menos eficaz reduzindo apenas 36% comparando ao sistema produzido (Sousa-Batista *et al.*, 2017). Tabaei *et al.*, 2020 avaliaram moléculas de berberina, associadas à nanofibras de quitosana, e demonstraram importante redução da carga parasitária e regeneração do tecido das lesões. É sabido que a berberina é um alcalóide com propriedades antiinflamatória, antisséptica e antimicrobiana (Oliveira, *et al.*, 2006), e seu mecanismo de ação pode ser por dano na membrana celular e inibição da síntese de DNA (Peng *et al.*, 2015). Outro flavonoide, a quercetina, que possui atividade antiviral, antiinflamatória e antioxidante (Lima *et al.*, 2003), foram empregadas em nanocápsulas de PCL tendo como resultado a redução no tamanho das lesões e as cargas parasitárias em 38 e 71%, respectivamente (Sousa-batista *et al.*, 2017).

As naftoquinonas que apresentam ação antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-inflamatória, antipirética e anticancerígena, são o tipo de quinonas, substâncias orgânicas com grupamentos carbonilas em sua estrutura (Sydor *et al.*, 2018). Flau-A, um derivado da naftoquinona, foi impregnado a uma micela polimérica de poloxamer 407 e seus resultados de redução de carga parasitária e maior resposta imune foram observados (Mendonça *et al.*, 2019). As  $\beta$ -lapachonas são naftoquinonas facilmente obtidas por lapacho, consideradas antimicrobianas, tripanocidas e anticancerígenas, seu mecanismo de ação ainda não está muito bem elucidado mas acredita-se ser inibição das enzimas topoisomerases I e II (Ferreira *et al.*, 2010). Nanopartículas de quitosana-lectina carregadas com  $\beta$ -lapachona foram desenvolvidas, observou-se uma estagnação da lesão, bem como uma redução no número de infiltrado de neutrófilos (Moreno *et al.*, 2015).

Plantas como a *Maytenus guianensis* também foram avaliadas. Esta é uma planta endêmica da Amazônia comumente conhecida como chichuá, apresentando variadas atividades biológicas como propriedades leishmanicida e antibacteriana (Martins *et al.*, 2021). Acredita-se que sua ação farmacológica está relacionada à presença de terpenóides que atuam inibindo a proliferação da proteína tubulina presente no citoesqueleto, associada



ISSN 1983-4209

ao suporte celular (Silva *et al.*, 2018). Micropartículas de PLGA contendo subfração hexânica de *Maytenys guianensis* (HEMgP) foram desenvolvidas como alternativa contra leishmaniasis e como resultado obteve-se uma inibição dos amastigotas em 70% (24h) e 59% (48 h) no estudo de Macedo *et al.*, (2019). Outra planta estudada foi a *Matricaria chamomilla L.*, no qual o seu óleo essencial possui ações antiinflamatórias, bactericida, antisséptica, calmante, cicatrizante e antiflogística (Amaral *et al.*, 2014). Nanocápsulas de quitosana carregadas com óleo essencial de *Matricaria chamomilla L.* foram sintetizadas, obtendo como resultado redução da citotoxicidade e eficácia contra promastigotas e amastigotas intracelulares com IC50 para promastigotas de 7,18 µg / mL e para intracelular amastigotas de 14,29 µg / mL (Karam *et al.*, 2020).

Outro composto foi o óxido nítrico. Sendo o óxido nítrico descrito como um dos mais potentes radicais com atividade leishmanicida. Seu mecanismo de ação com atividades citotóxicas por macrófagos ativados demonstram fragmentação do DNA mediada por NO induzindo apoptose (Holzmuller *et al.*, 2002). Em estudos de Cabral *et al.*, 2019, foi desenvolvido nanopartículas a base de quitosana carregadas com ácido S-nitroso-mercaptopuccínico, como molécula doadora de óxido nítrico (NO), através de teste *in vitro* constatou-se que as nanopartículas sintetizadas inibiram o crescimento bacteriano sem causar citotoxicidade aos macrófagos.

Por fim, outros compostos são as gomas naturais, que vêm apresentando um grande potencial de aplicabilidade industrial devido às suas propriedades químicas, podendo ser utilizadas como agente espessante, estabilizante, emulsificante, adesivo ou para produzir géis, além de serem biodegradáveis e extraídos de fontes renováveis, dentre ela a goma de chichá ganha destaque (Silva *et al.*, 2017). Braz *et al.*, 2020 realizaram uma modificação da goma de chichá obtendo como resultado uma diminuição da concentração necessária para inibir o crescimento dos parasitas, ainda, a hidrofobicidade do produto modificado interferiu diretamente no metabolismo do parasita.



ISSN 1983-4209

## CONCLUSÕES

Diante da análise crítica dos artigos selecionados, foi possível notar a influência da nanotecnologia no crescente avanço dos sistemas poliméricos nos últimos anos, principalmente para uso tópico na leishmaniose cutânea. Polímeros naturais foram os mais observados, tendo como destaque a quitosana por suas características físico-químicas, baixo custo, abundância na natureza e atividade antimicrobiana intrínseca. A maioria dos sistemas poliméricos busca melhorar os fármacos já preconizados no tratamento da leishmaniose. Acredita-se que isso se deva ao fato de os novos fármacos raramente chegarem a ter redução da carga parasitária tão eficiente como o glucantime. Ainda, conseqüentemente, associações entre o uso tópico e aplicações parenterais são recomendadas. É observado que mesmo com tantas limitações no tratamento dessa doença, ainda são poucos os avanços atuais. Os estudos se limitam a ensaios *in vitro* ou *in vivo*, que geralmente são promissores, mas com dificuldade de investimento na continuação da fase clínica, o que acaba por dificultar a chegada de sistemas mais eficientes no mercado, uma característica marcante de doenças negligenciadas como a leishmaniose.

## REFERÊNCIAS

- ABADÍAS-GRANADO, I.; DIAGO, A.; CERRO, P. A.; PALMA-RUIZ, A. M.; GILABERTE, Y. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Actas Dermato-Sifiliográficas (English Edition)**, V. 112, P. 601-618, 2021.
- ABDOLLAHIMAJD, F.; MORAVVEJ, H.; DADKHAHFAR, S.; MAHDAVI, H.; MOHEBALI, M.; MIRZADEH, H. Chitosan-based biocompatible dressing for treatment of recalcitrant lesions of cutaneous leishmaniasis: A pilot clinical study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v.85, p. 609, 2019.
- AKBARI, M.; ORYAN, A.; HATAM, G. Immunotherapy in treatment of leishmaniasis. **Immunology Letters**, v. 233, P. 80-86, 2021.
- ALISHAHI, M.; KHORRAM, M.; ASGARI, Q.; DAVANI, F.; GOUDARZI, F.; EMAMI, F.; ARASTEHFAR, A.; ZOMORODIAN, K. 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**, v. 163, p. 288–297, 2020.



ALMEIDA, O. L. S. AND SANTOS, J. B. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: A systematic literature review. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, V. 86, p. 497–506, 2011.

AMARAL, W.; DESCHAMPS, C.; MACHADO, M.P.; KOELER, H.S.; SCHEER, A.P.; CÔCCO, L.C. Desenvolvimento da camomila, rendimento e qualidade do óleo essencial em diferentes idades de colheita. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, V. 16, p. 237–242, 2014.

AMMAR, A. A.; NASEREDDIN, A.; EREQAT, S.; GOOR, M. D.; JAFFE, C. L.; ZUSSMAN, E.; ABDEEN, Z. Amphotericin B-loaded nanoparticles for local treatment of cutaneous leishmaniasis. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 9, p. 76–84, 2019.

ARIAS, L. S.; PESSAN, J. P.; VIEIRA, A. P. M.; LIMA, T. M. T.; DELBEM, A. C. B.; MONTEIRO, D. R. Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: A perspective on synthesis, drugs, antimicrobial activity, and toxicity. **Antibiotics**, v. 7, 2018.

ASGARI, Q.; ALISHAHI, M.; DAVANI, F.; CARAVAN, D.; KHORRAM, M.; ENJAVI, Y.; BARZEGAR, S.; F ESFANDIARI, F.; ZOMORODIAN, K. Fabrication of amphotericin B-loaded electrospun core–shell nanofibers as a novel dressing for superficial mycoses and cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 606, 2021.

BAHRAMI, S.; ESMAEILZADEH, S.; ZAREI, M.; AHMADI, F. Potential application of nanochitosan film as a therapeutic agent against cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. **Parasitology Research**, v. 114, p. 4617–4624, 2015.

BASTOS, M. M.; BOECHAT, N.; HOELZ, L. V. B.; DE OLIVEIRA, A. P. Antileishmanial chemotherapy: A literature review. **Revista Virtual de Química**, v. 8, p. 2072–2104, 2016.

BRAZ, E. M. A.; COSTA SILVA, S. C. C.; SOUSA BRITO, C. A. R.; CARVALHO, F. A. A.; ALVES, M. M. M.; BARRETO, H. M.; SILVA, D. A.; MAGALHÃES, R.; ANA LEITE OLIVEIRA, A. L.; SILVA-FILHO, E. C. Modified chicha gum by acetylation for antimicrobial and antiparasitic applications: Characterization and biological properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 160, p. 1177–1188, 2020.

CABRAL, F. V.; PELEGRINO, M. T.; SAUTER, I. P.; SEABRA, A. B.; CORTEZ, M.; RIBEIRO, M. S. Nitric oxide-loaded chitosan nanoparticles as an innovative antileishmanial platform. **Nitric Oxide - Biology and Chemistry**, v. 93, p. 25–33, 2019.

CELES, F. S.; TROVATTI, E.; KHOURI, R.; WEYENBERGH, J. V.; RIBEIRO, S. J. L.; BORGES, V. M.; BARUD, H. S.; DE OLIVEIRA, C. I. DETC-based bacterial cellulose



bio-curatives for topical treatment of cutaneous leishmaniasis. **Scientific Reports**, v. 6, 2016.

CHRISTENSEN, A. T.; MCLAUCHLAN, C. C.; DOLBECQ, A.; MIALANE, P.; JONES, M. A. Studies of the effectiveness of bisphosphonate and vanadium-bisphosphonate compounds in vitro against axenic leishmania tarentolae. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.

COELHO, D.; VELEIRINHO, B.; MAZZARINO, L.; ALBERTI, T.; BUZANELLO, E.; OLIVEIRA, R. E.; YUNES, R. A.; MORAES, M.; STEINDEL, M.; MARASCHIN, M. Polyvinyl alcohol-based electrospun matrix as a delivery system for nanoemulsion containing chalcone against Leishmania (Leishmania) amazonensis. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 198, 2021.

DRAKE, M. T., CLARKE, B. L. AND KHOSLA, S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, p. 1032–1045, 2008.

ESFANDIARI, F.; MOTAZEDIANA, M. H.; ASGARIA, G.; MOROWVAT, M. H.; MOLAEI, M.; HELI, H. Paromomycin-loaded mannosylated chitosan nanoparticles: Synthesis, characterization and targeted drug delivery against leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 197, 2019.

FALCI, D. R., BARCELOS, R. R. AND ALEGRE, P. Amphotericin B: A review on different formulations, side effects, And toxicity. **Clin Biomed Res.**, v. 35, p.65-82, 2015.

FERNÁNDEZ, M.; HOLGADO, M. A.; CAYERO-OTERO, M. D.; PINEDA, T.; YEPES, L. M.; GASPAR, D. P.; ALMEIDA, A. J.; ROBLEDO, S. M.; MARTÍN-BANDERAS, L. Improved antileishmanial activity and cytotoxicity of a novel nanotherapy for N-iodomethyl-N,N-dimethyl-N-(6,6-diphenylhex-5-en-1-yl)ammonium iodide. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, 2021.

FERREIRA, M. K. A.; FONTENELLE, R. O. S.; MAGALHÃES, F. E. A.; BANDEIRA, P. N.; S.; MENEZES, J. E. S. A.; DOS SANTOS, H. Chalcones pharmacological potential: A brief review. **Revista Virtual de Química**, v. 10, p.1455–1473, 2018.

FERREIRA, S. B.; GONZAGA, D. T. G.; SANTOS, W. C.; ARAÚJO, K. G. L.; FERREIRA, V. F.  $\beta$ -Lapachone: Medicinal chemistry significance and structural modifications. **Revista Virtual de Química**, v. 2, p. 140–160., 2010.

GARCÍA-GARCÍA, A.; MÉNDEZ-ARRIAGA, J. M.; MARTÍN-ESCOLANO, R.; CEPEDA, J.; GÓMEZ-RUIZ, S.; SALINAS-CASTILLO, A.; SECO, J. M.; SÁNCHEZ-MORENO, M.; CHOQUESILLO-LAZARTE, D.; RUIZ-MUELLE, A. B.; FERNÁNDEZ, I.; MARÍN, C.; RODRÍGUEZ-DIÉGUEZ, A. In vitro evaluation of leishmanicidal properties of a new family of monodimensional coordination polymers based on diclofenac ligand. **Polyhedron**, v. 184, 2020.



GELLER, M.; KRYMCHANTOWSKI, A. V.; STEINBRUCH, M.; CUNHA, K. S.; RIBEIRO, M. G.; OLIVEIRA, L.; OZERI, D.; DAHER, J. P. L. Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.**, v. 10, p. 29–38, 2012.

GÉLVEZ, A. P. C.; FARIAS, L. H. S.; PEREIRA, V. S.; SILVA, I. C. M.; COSTA, A. C.; DIAS, C. G. B. T.; COSTA, R. M. R.; SILVA, S. H. M.; RODRIGUES, A. P. D. Biosynthesis, characterization and leishmanicidal activity of a biocomposite containing AgNPs-PVP-glucantime. **Nanomedicine**, v. 13, p. 373–390, 2018.

HOROIWA, T. A.; CORTEZ, M.; SAUTER, I. P.; MIGOTTO, A.; BANDEIRA, C. L.; CERIZE, N. N. P.; OLIVEIRA, A. M. Sugar-based colloidal nanocarriers for topical meglumine antimoniate application to cutaneous leishmaniasis treatment: Ex vivo cutaneous retention and in vivo evaluation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 147, 2020.

HOSEINI, M. H. M.; MORADI, M.; ALIMOHAMMADIAN, M. H.; SHAHGOLI, V. K.; DARABI, H.; ROSTAMI, A. Immunotherapeutic effects of chitin in comparison with chitosan against *Leishmania major* infection. **Parasitology International**, v. 65, p. 99–104, 2016.

HOLZMULLER, P.; SERENO, D.; CAVALEYRA, M.; MANGOT, I.; DAULOUEDE, S.; VINCENDEAU, P.; LEMESRE, J. P. Nitric oxide-mediated proteasome-dependent oligonucleosomal DNA fragmentation in *Leishmania amazonensis* amastigotes. **Infection and Immunity**, v. 70, p. 3727–3735, 2002.

ISHAQ, Z. A.; AHMED, N.; ANWAR, M. N.; UL-HAQ, I.; UR-REHMAN, T.; AHMAD, N. M.; ELAISSARI, A.; Development and in vitro evaluation of cost effective amphotericin B polymeric emulsion. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 46, p. 66–73, 2018.

IZQUIERDO, C. DE M., OLIVEIRA, M. G. DE AND WEBER, J. B. B. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico - revisão de literatura. **Rfo Upf**, v. 16, p. 347–352, 2011.

KANNAN, S.; HAREL, Y.; LEVY, E.; DOLITZKY, A.; SAGIV, A. E.; ARYAL, S.; SULEMAN, L.; LELLOUCHE, J. P.; Michaeli, S.; Nano-Leish-IL: A novel iron oxide-based nanocomposite drug platform for effective treatment of cutaneous leishmaniasis. **Journal of Controlled Release**, 335, pp. 203–215, 2021.

KARAM, T. K; ORTEGA, S.; NAKAMURA, T. U.; AUZÉLY-VELTY, R.; NAKAMURA, C. V. Development of chitosan nanocapsules containing essential oil of *Matricaria chamomilla* L. for the treatment of cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 162, pp. 199–208, 2020.



ISSN 1983-4209

LAGE, L. M. DOS R.; BARICHELLO, J. M.; LAGE, D. P.; MENDONÇA, D. V. C.; CARVALHO, A. M. R. S.; RODRIGUES, M. R.; MENEZES-SOUZA, D.; ROATT, B. M.; RICARDO JOSÉ ALVES, R. J.; TAVARES, C. A. P.; COELHO, E. A. F.; COSTA DUARTE, M. C. An 8-hydroxyquinoline-containing polymeric micelle system is effective for the treatment of murine tegumentary leishmaniasis. **Parasitology Research**, v. 115(11), pp. 4083–4095, 2016.

LALATSA, A. STATTIS, L.; DE JESUS, J. A.; ADEWUSI, O.; DEA-AYUELA, M. A.; BOLAS-FERNANDEZ, F.; LAURENTI, M. D.; PASSERO, L. F. D.; SERRANO, D. R. Topical buparvaquone nano-enabled hydrogels for cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 588, 2020.

LANIADO-LABORÍN, R. AND CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 26(4), pp. 223–227, 2009.

Leishmaniasis. **THE GLOBAL HEALTH OBSERVATORY**. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/gho-ntd-leishmaniasis>>. Acesso em: 18/08/2021.

LEMES, E.O.; AWAD, R.; QUEIROZ, J.E.; VIDAL, H.D.A.; MACHADO, I.V.; AQUINO, G.L.B. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS. **57º CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA**. Disponível em: <<http://www.abq.org.br/cbq/2017/trabalhos/1/11229-24638.html>>. Acesso em: 15/08/2021.

LIMA, L. R. P., OLIVEIRA, T. T. DE AND NAGEM, T. J. Efeitos do flavonóide quercetina e dos corantes bixina e norbixina sobre parâmetros sanguíneos de coelhos. **Revista de Nutrição**, v. 16, pp. 305–314, 2003.

LIMA, R. S.; RODRIGUES, M. J. R.; DA SILVA, T. R.; NOVAIS, C.; NAVES, P. Uso indiscriminado de diclofenaco de potássio pela população idosa na cidade de Anápolis, no estado de Goiás, Brasil em 2014. **Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacéuticas**, v. 44(2), pp. 179–188, 2015.

MACEDO, S. R. A.; FERREIRA, A. S.; BARROS, N. B.; MENEGUETTI, D. U. O.; FACUNDO, V. A. F.; SHIBAYAMA, T. Y.; NICOLETE, R. Evaluation of the antileishmanial activity of biodegradable microparticles containing a hexanic eluate subfraction of *Maytenus guianensis* bark. **Experimental Parasitology**, v. 205, 2019.

MANNAN, S. B.; ELHADAD, H.; LOC, T. T. H.; SADIK, M.; MOHAMED, M. Y. F.; NAM, N. H.; THUONG, N. D.; HOANG-TRONG, B.; DUC, N. T. M.; HOANG, A. N.; ELHUSSEINY, K. M.; MINH, L. H. N.; QUYNH, T. T. H.; NGHIA, T. L. B.; NHU, Y. M.; TIEU, T. M.; HIRAYAMA, K.; HUY, N. T.; HAMANO, N. Prevalence and associated factors of asymptomatic leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. **Parasitology International**, v 81, 2021.



ISSN 1983-4209

MARTINS, M. M.; DIAS, A. C. A.; FACUNDO, V. A.; LIMA, R. A.; MENEGUETTI, D. U. O.; SILVA, A. A. Larvicidal activity of maytenus guianensis (Celastraceae) against aedes aegypti (diptera: Culicidae). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.54, pp. 2–5, 2021.

MEHRIZI, T. Z.; ARDESTANI, M. S.; KHAMESIPOUR, A.; MOSTAFA HAJI MOLLA HOSEINI, M. H. M.; NARIMAN MOSAFFA, N.; ANISSIAN, A.; RAMEZANI, A. Reduction toxicity of Amphotericin B through loading into a novel nanoformulation of anionic linear globular dendrimer for improve treatment of leishmania major. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 29(8), 2018.

MENDONÇA, D. V. C.; LAGE, L. M. R.; LAGE, D. P.; CHAVEZ-FUMAGALLI, M. A.; LUDOLF, F.; ROATT, B. M.; MENEZES-SOUZA, D.; FARACO, A. A. G.; CASTILHO, R. O.; TAVARES, C. A. P.; BARICHELLO, J. M.; M. C.; COELHO, E. A. F. Poloxamer 407 (Pluronic® F127)-based polymeric micelles for amphotericin B: In vitro biological activity, toxicity and in vivo therapeutic efficacy against murine tegumentary leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 169, pp. 34–42, 2016.

MENDONÇA, D. V. C.; TAVARES, G. S. V.; LAGE, D. P.; SOYER, T. G.; LÍVIA M. CARVALHO, DIAS, D. S.; RIBEIRO, P. A. F.; OTTONI, F. M.; ANTINARELLI, L. M. R.; VALE, D. L.; LUDOLF, F.; DUARTE, M. C.; COIMBRA, E. S.; CHÁVEZ-FUMAGALLI, M. A.; ROATT, B. M.; MENEZES-SOUZA, D.; BARICHELLO, J. M.; ALVES, R. J.; COELHO, E. A. F. In vivo antileishmanial efficacy of a naphthoquinone derivate incorporated into a Pluronic® F127-based polymeric micelle system against Leishmania amazonensis infection. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 109, pp. 779–787, 2019.

MIKHAILOVA, E.O. Silver Nanoparticles: Mechanism of Action and Probable Bio-Application. **Journal of functional biomaterials**, v, 11, P. 84, 2020.

MOREIRA, V. B.; JESUSA, L. C. L.; SOARES, R. E. P.; SILVA, L. D. M.; PINTO, B. A. S.; MELO, M. N.; PAES, A. M. A.; PEREIRA, S. R. F. Meglumine Antimoniate (Glucantime) Causes Oxidative Stress-Derived DNA Damage in BALB/c Mice Infected by Leishmania (Leishmania) infantum. **American Society for Microbiology. Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, 2017.

MORENO, E.; LARREA, J. S. E.; CONDE, L.; FONT, M.; SANMARTÍN, C.; IRACHE, J. M.; ESPUELAS, S. Assessment of  $\beta$ -lapachone loaded in lecithin-chitosan nanoparticles for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis in L. major infected BALB/c mice. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 11(8), pp. 2003–2012, 2015.

MÜLLER, J.; AGUADO-MARTÍNEZ, A.; MANSER, V.; WONG, H. N.; RICHARD K. HAYNES, R. K.; HEMPHILL, A. Repurposing of antiparasitic drugs: The hydroxy-



naphthoquinone buparvaquone inhibits vertical transmission in the pregnant neosporosis mouse model. **Veterinary Research**, v. 47(1), pp. 1–8, 2016.

NIEVA, C. A. B.; CID, A. G.; ROMERO, A. I.; GARCÍA-BUSTOS, M. F.; VILLEGAS, M.; BERMÚDEZ, J. M. An appraisal of the scientific current situation and new perspectives in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 221, 2021.

NOOR A, PREUSS CV. Amphotericin B. **NCBI**. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482327/>>. Acesso em: 15/08/2021.

NOORMEHR, H.; HOSSEINI, Z.; SOUDI, S.; BEYZAY, F. Enhancement of Th1 immune response against *Leishmania* cysteine peptidase A, B by PLGA nanoparticle. **International Immunopharmacology**, v. 59, pp. 97–105, 2018.

OLIVEIRA, M. A. C.; MIRACY M. ALBUQUERQUE, M. M.; XAVIER, H. S.; STRATTMANN, R. R.; GRANGEIRO JÚNIOR, S.; QUEIROZ, A. T. Desenvolvimento e validação de metodologia para quantificação de alcalóides totais como berberina em fitoterápico contendo *Berberis vulgaris* L.. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, pp. 357–364, 2006.

OLIVEIRA, M. J. A.; VILLEGAS, G. M. E.; MOTTA, F. D.; FABELA-SANCHEZ, O.; ESPINOSA-ROA, A.; FOTORAN, W. L.; PEIXOTO, J. C.; TANO, F. T.; LUGÃO, A. B.; VASQUEZ, P. A. S. Influence of gamma radiation on Amphotericin B incorporated in PVP hydrogel as an alternative treatment for cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 215, 2021.

OYAMA, J.; LERA-NONOSE, D. S. S. L.; RAMOS-MILARÉ, A. C. F. H.; FERREIRA, F. B. P.; FREITAS, C. F.; CAETANO, W.; HIOKA, N.; SILVEIRA, T. G. V LONARDONI, M. V. C. Potential of Pluronic® P-123 and F-127 as nanocarriers of anti-*Leishmania* chemotherapy. **Acta Tropica**, 192, pp. 11–21, 2019.

PENG, L.; KANG, S.; YIN, Z.; JIA, R.; SONG, X.; LI, LI.; LI, Z.; ZOU, Y.; LIANG, X.; LI, L.; HE, C.; YE, G.; YIN, L.; SHI, F.; LV, C.; JING, B. Antibacterial activity and mechanism of berberine against *Streptococcus agalactiae*. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, p. 5217–5223, 2015.

PERALTA, M. F.; GUZMAN, M. L.; BRACAMONTE, M. E.; MARCO, J. D.; OLIVERA, M. E.; CARRER, D. C.; BARROSO, P. A. Efficacy of topical risedronate and risedronate - Eudragit E complex in a model of cutaneous leishmaniasis induced by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Heliyon**, v. 7(5), 2021.

PUIG-RIGALL, J.; FERNÁNDEZ-RUBIOB, C.; GONZÁLEZ-BENITOC, J.; HOUSTOND, J. E.; RADULESCUD, A.; L NGUEWAB, P.; GONZÁLEZ-GAITANOAA, G. Structural characterization by scattering and spectroscopic methods and biological



ISSN 1983-4209

## *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*

*Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 17, n. 4, out/dez 2021

revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm

evaluation of polymeric micelles of poloxamines and TPGS as nanocarriers for miltefosine delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 578, 2020.

RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUNITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; DE JESÚS, M. N.; MARZAL, P. C.; ANDRADE JUNIOR, H. F.; TEMPONE, A. G. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova [online]**, v. 26, p. 550-555, 2003.

ROSMAN, N.; SALLEH, W. N. W.; JAMALLUDIN, M. R.; ADAM, M. R.; ISMAIL, N. H.; JAAFAR, J.; HARUN, Z.; ISMAIL, A. F. Electrospinning parameters evaluation of PVDF-ZnO/Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Ag<sub>2</sub>O composite nanofiber affect on porosity by using response surface methodology. **Materials Today: Proceedings**, v. 46, p.1824-1830, 2021.

SILVA, A. N. C.; MORAIS, V.; CORREIA NETO, J. P.; ROGÉRIO ALMIRO OLIVEIRA SILVA, R. A. O.; SANTOS, M. R. M. C. Prospecção Tecnológica De Compósito Atapulgita-Goma Do Chicha Como Carreador De Fármacos. **Cadernos de Prospecção**, v. 10(1), p. 37, 2017.

SILVA-CARVALHO, R.; FIDALGO, J.; MELO, K. R.; QUEIROZ, M. F.; LEAL, S.; H.A. ROCHA, H. A.; CRUZ, T.; PARPOT, P.; TOMÁS, A. M.; GAMA, M. Development of dextrin-amphotericin B formulations for the treatment of Leishmaniasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 153, pp. 276–288, 2020.

SILVA, T. M.; CARVALHO, C. M.; LIMA, R. A.; FACUNDO, V. A.; R. M.; DE OLIVEIRA MENEGUETTI, D. U. Antibacterial activity of fractions and isolates of *Maytenus guianensis* Klotzsch ex Reissek (Celastraceae) Chichuá Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, p. 533–536, 2018.

SOARES-BEZERRA, R. J.; LEON, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, 2004.

SOUSA-BATISTA, A. J.; CERQUEIRA-COUTINHO, C.; CARMO, F. S.; ALBERNAZ, M. S.; SANTOS-OLIVEIRA, R. Polycaprolactone Antimony Nanoparticles as Drug Delivery System for Leishmaniasis. **American Journal of Therapeutics**, v.26, p.12–17, 2019.

SOUSA-BATISTA, A. J.; PACIENZA-LIMA, W.; RÉ, M. I.; ROSSI-BERGMANN, B. Novel and safe single-dose treatment of cutaneous leishmaniasis with implantable amphotericin B-loaded microparticles. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 11, pp. 148–155, 2019.

SOUSA-BATISTA, A. J.; POLETTO, F. S.; PHILIPON, C. I. M. S.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R.; ROSSI-BERGMANN, B. Lipid-core nanocapsules increase the oral



efficacy of quercetin in cutaneous leishmaniasis. **Parasitology**, v. 144(13), pp. 1769–1774, 2017.

SOUSA-BATISTA, A. J.; ARRUDA-COSTA, N.; ROSSI-BERGMANN, B.; RÉ, M. I. Improved drug loading via spray drying of a chalcone implant for local treatment of cutaneous leishmaniasis. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44(9), pp. 1473–1480, 2018.

SOUSA-BATISTA, A. DE J.; PACIENZA-LIMA, W.; ARRUDA-COSTA, N.; ALVES, C.; FALCÃO, B.; RÉ, M. I.; ROSSI-BERGMANN, B. Depot subcutaneous injection with chalcone ch8-loaded poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) microspheres as a single-dose treatment of cutaneous leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62(3), 2018.

SUNYOTO, T., POTET, J. AND BOELAERT, M. Why miltefosine - A life-saving drug for leishmaniasis-is unavailable to people who need it the most. **BMJ Global Health**, v. 3(3), pp. 1–10, 2018.

SYDOR, B. G.; MILARÉ, A. M. F. H. R.; LONARDONI, M. V. C. Investigação do mecanismo de ação do lapachol e  $\beta$ -lapachona (naftoquinonas). **27° Encontro Anual de Iniciação Científica**. Disponível em: <http://www.eaic.uem.br/eaic2018/anais/artigos/2636.pdf> >. Acesso em: 15/08/2021.

TABAEI, S. J. S.; RAHIMI, M.; AKBARIBAZM, M.; ZIAI, S. A.; SADRI, M.; SHAHROKHI, S. E.; REZAEI, M. S. Chitosan-based nano-scaffolds as antileishmanial wound dressing in BALB/c mice treatment: Characterization and design of tissue regeneration. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, 23(6), pp. 788–799, 2020.

TAVARES, G. S. V.; MENDONÇA, D. V. C.; MIYAZAKIA, C. K.; LAGE, D. P.; SOYERA, T. G.; CARVALHO, L. M.; OTTONI, F. M.; DIAS, D. S.; RIBEIRO, P. A. F.; ANTINARELLI, L. M. R.; LUDOLF, F.; DUARTE, M. C.; COIMBRA, E. S.; CHÁVEZ-FUMAGALLI, M. A.; ROATT, B. A.; MENEZES-SOUZA, D.; BARICHELLO, J. M.; ALVES, R. J.; COELHO, E. A. F. Pluronic® F127-based polymeric micelle system containing an antileishmanial molecule is immunotherapeutic and effective in the treatment against *Leishmania amazonensis* infection. **Parasitology International**, v. 68(1), pp. 63–72, 2019.

VALERO, N. N. H.; PRIST, P.; URIARTE, M. Environmental and socioeconomic risk factors for visceral and cutaneous leishmaniasis in São Paulo, Brazil. **Science of The Total Environment**, v. 797, 2021.

VARSHOSAZ, J.; ARBABI, B.; PESTEHCHIAN, N.; SABERI, S.; DELAVARI, M. Chitosan-titanium dioxide-glucantime nanoassemblies effects on promastigote and amastigote of *Leishmania major*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 212–221, 2018.



## *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*

ISSN 1983-  
4209

*Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 17, n. 4, out/dez 2021

[revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm](http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm)

ZARE, M. R.; KHORRAM, M.; BARZEGA, S.; SARKARI, B.; ASGARI, Q.; SAMAD AHADIAN, S.; ZOMORODIAN, K. Dissolvable carboxymethyl cellulose/polyvinylpyrrolidone microneedle arrays for transdermal delivery of Amphotericin B to treat cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 182, pp. 1310–1321, 2021.