

NOVAS TENDÊNCIAS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

NEW TRENDS IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS

NUEVAS TENDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

DATA DE SUBMISSÃO: 12/11/2024 | DATA DE ACEITE: 02/12/2024 | DATA DE PUBLICAÇÃO: 05/12/2024

ADEILSON PEREIRA DA SILVA¹

ALINE DANTAS RIBEIRO¹

LUIZ HENRIQUE CHAVES DE MACEDO²

AMANDA BARBOSA FORMIGA²

ANNA INÊS DE FARIAS SILVA¹

ANDRÉ LOPES DA SILVA³

VINÍCIUS SOARES DE ARAÚJO¹

¹Farmacêutico (a) pela Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba

²Graduando (a) em Farmácia pela Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba

³Graduando em Farmácia pela Uninassau, Campina Grande, Paraíba

A



10.70073/prod.edt.978-65-984030-5-8/02

RESUMO

Objetivo: Avaliar as novas tendências no tratamento da leishmaniose cutânea, por meio de uma revisão integrativa. **Métodos:** A busca de artigos foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, utilizando os descritores: cutaneous leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis e treatment, com o uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram incluídos artigos completos de acesso livre, publicados nos últimos 5 anos, apresentados no idioma inglês. Foram excluídos aqueles não relacionados ao tema da pesquisa, revisões da literatura e duplicatas. Dessa forma, após os critérios de inclusão e exclusão, 11 artigos foram selecionados para compor esta revisão. **Resultados e Discussão:** Constatou-se que as estratégias de liberação controlada, como nanofibras, hidrogéis e microagulhas, promovem uma administração mais eficaz e sustentada de fármacos no tratamento da leishmaniose cutânea. Essas abordagens melhoram a penetração cutânea, maximizam a eficácia terapêutica e reduzem a toxicidade, destacando-se como alternativas promissoras para otimizar a cicatrização das lesões e aumentar a segurança do tratamento. **Conclusão:** Abordagens de liberação controlada com nanomateriais e biomateriais mostram potencial para aumentar a eficácia e segurança no tratamento da leishmaniose cutânea. Essas estratégias prometem maior biodisponibilidade e menos efeitos adversos.

Palavras-Chave: Doenças Negligenciadas. Leishmaniose. Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To evaluate new trends in the treatment of cutaneous leishmaniasis, through an integrative review. **Methods:** The search for articles was carried out in the Virtual Health Library and PubMed databases, using the descriptors: cutaneous leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis and treatment, using the Boolean operators “AND” and “OR”. Complete open access articles, published in the last 5 years, presented in the English language were included. Those not related to the research topic, literature reviews and duplicates were excluded. Therefore, after the inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected to compose this review. **Results and Discussion:** It was found that controlled release strategies, such as nanofibers, hydrogels and microneedles, promote more effective and sustained administration of drugs in the treatment of cutaneous leishmaniasis. These approaches improve skin penetration, maximize therapeutic efficacy and reduce toxicity, standing out as promising alternatives to optimize wound healing and increase treatment safety. **Conclusion:** Controlled-release approaches with nanomaterials and biomaterials show potential to increase efficacy and safety in the treatment of cutaneous leishmaniasis. These strategies promise greater bioavailability and fewer adverse effects.

Keywords: Neglected Diseases. Leishmaniasis. Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar nuevas tendencias en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, a través de una revisión integrativa. **Métodos:** La búsqueda de artículos se realizó en la Biblioteca Virtual en Salud y en las bases de datos PubMed, utilizando los descriptores: leishmaniasis cutánea, leishmaniasis cutánea y tratamiento, utilizando los operadores booleanos “AND” y “OR”. Se incluyeron artículos completos en acceso abierto, publicados en los últimos 5 años, presentados en idioma inglés. Se excluyeron aquellos no relacionados con el tema de investigación, revisiones de literatura y duplicados. Por lo tanto, después de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 11 artículos para componer esta revisión. **Resultados y Discusión:** Se encontró que estrategias de liberación controlada, como nanofibras, hidrogeles y microagujas, promueven una administración más efectiva y sostenida de fármacos en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Estos enfoques mejoran la penetración en la piel, maximizan la eficacia terapéutica y reducen la toxicidad, destacándose como alternativas prometedoras para optimizar la cicatrización de heridas y aumentar la seguridad del tratamiento. **Conclusión:** Los enfoques de liberación controlada con nanomateriales y biomateriales muestran potencial para aumentar la eficacia y seguridad en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Estas estrategias prometen una mayor biodisponibilidad y menos efectos adversos.

Palabras Clave: Enfermedades desatendidas. Leishmaniasis. Tratamiento.

1. INTRODUÇÃO

No campo das doenças negligenciadas, encontram-se as leishmanioses, um grupo de doenças infecto-parasitárias que podem ser causadas por mais de 20 espécies de protozoários intracelulares do gênero *Leishmania*. Esses protozoários são transmitidos através da picada de um flebotômio fêmea infectado, conhecido como mosquito palha ou birigui (Santiago; Pita; Guimaraes, 2021; Nascimento, 2023).

A infecção acomete principalmente populações marginalizadas, inseridas em condições precárias de recursos higiênicos-sanitários, sociais, econômicos e humanos (Silva, 2023). A doença está disseminada pelos seis continentes, sendo que em 100 países é considerada endêmica, com incidência mais elevada em países em desenvolvimento, principalmente em áreas tropicais e subtropicais. Embora a manutenção do ciclo biológico dos transmissores ocorra principalmente em ambientes silvestres, observa-se maior incidência da doença em áreas rurais e periurbanas (Jesus, 2023).

A doença é classificada em duas formas principais: a leishmaniose visceral (LV) e a leishmaniose tegumentar ou cutânea (Jesus, 2023). A forma visceral, também conhecida como calazar, é a forma mais grave, acometendo órgãos como baço, fígado, órgãos linfáticos e medula óssea, e apresenta alta taxa de mortalidade se não for tratada (Góes; Geraldo; Oliveira, 2013).

A leishmaniose tegumentar, também conhecida como úlcera de baurú, é a forma mais comum das leishmanioses, atingindo cerca de 1,5 milhões de pessoas anualmente (Silva, 2023; Santos, 2023). Os sintomas da doença incluem lesões cutâneas, febre, fraqueza, perda de peso e anemia (Nunes *et al.*, 2019). A apresentação clínica mais comum é marcada por uma lesão cutânea, mas pode se disseminar através dos vasos sanguíneos e linfáticos, alcançando mucosas do nariz, garganta, boca e faringe (Carvalho *et al.*, 2015).

O tratamento atual baseia-se na utilização dos antimoniais pentavalentes, disponíveis na forma de estibogluconato de sódio (Pentosan®) e o antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®), constituindo como os fármacos de primeira escolha. Outros fármacos como anfotericina B, pentamidina, miltefosina também são usados, a depender do quadro clínico apresentado (Reimão *et al.*, 2020). Entretanto, a maioria dos fármacos apresentam diversos problemas relacionados à toxicidade elevada, causando danos ao coração, fígado e aos rins (Georgiadou; Makaritsis; Dalekos, 2015; Santos, 2023). Também incluem prolongada duração do tratamento, efeitos colaterais, administração parenteral ou intravenosa e alto custo (Wyrepkowski *et al.*, 2020).

A demanda por novas alternativas tem sido bastante relevante para se estabelecer alternativas terapêuticas mais eficientes, que permitam administrar fármacos com mais segurança e menos efeitos colaterais. Assim, o presente estudo objetivou avaliar as novas tendências no tratamento da leishmaniose cutânea.

2. MÉTODOS

O presente estudo qualitativo descritivo, acerca das novas tendências de tratamento da leishmaniose cutânea, foi realizado no período Agosto de 2024, através de uma revisão integrativa de artigos da literatura científica. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio da leitura, análise e seleção de artigos.

Utilizou-se como estratégia de busca os operadores booleanos OR e AND e respectivos Descritores em Ciências da Saúde / *Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH). Dessa forma, os descritores selecionados para a pesquisa foram: *cutaneous leishmaniasis*, *cutaneous leishmaniasis*, *treatment*. Foram incluídos artigos completos de acesso livre, publicados entre os anos de 2020 e 2024, apresentados em inglês, e que abordassem o tema do estudo. Foram excluídos aqueles não relacionados ao tema da pesquisa, revisões da literatura e duplicatas. Foram encontrados inicialmente 50 artigos na base de dados PubMed e 38 na BVS, totalizando 88. Diante os critérios de inclusão e exclusão usados, 11 foram selecionados para compor a presente revisão integrativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nesta revisão integrativa exploram as diversas inovações nas estratégias terapêuticas para o tratamento da leishmaniose cutânea, com destaque para os estudos focados em sistemas de liberação controlada e materiais avançados. As pesquisas analisadas apresentam metodologias diversas, incluindo o desenvolvimento de nanofibras, hidrogéis e sistemas de microagulhas, buscando otimizar a administração de fármacos e maximizar a eficácia terapêutica. Os estudos selecionados são discutidos a seguir, abordando os diferentes materiais e técnicas aplicadas, bem como os benefícios proporcionados no tratamento da leishmaniose cutânea.

O estudo de Alishahi e colaboradores (2020) objetivou desenvolver nanofibras eletrospidas com estrutura "core-shell" carregadas com o fármaco Glucantime, utilizado no tratamento da leishmaniose cutânea. As nanofibras foram compostas por uma combinação de polietileno oxide (PEO), gelatina, poli (álcool vinílico) (PVA) e quitosana. O estudo avaliou a

liberação controlada do fármaco, a biocompatibilidade e a eficácia terapêutica do curativo, demonstrando que as nanofibras apresentaram características adequadas para promover a cicatrização das feridas, além de garantir uma liberação sustentada do medicamento. A combinação de alta área superficial e propriedades de absorção das nanofibras proporcionaram uma solução promissora para o tratamento da leishmaniose cutânea, mostrando potencial para melhorar a eficácia dos curativos e o processo de cicatrização.

Tabaei *et al.* (2020) investigaram o uso de nanofibras de CS/óxido de polietileno (PEO)/berberina (BBR) baseadas em quitosana como curativos antileishmaniais em camundongos BALB/c. As nanofibras de quitosana foram preparadas através do método de eletrofiação e forneceu uma liberação controlada do fármaco antileishmanial, otimizando o ambiente de cura e estimulando a regeneração celular nas feridas. Os resultados indicaram que esses curativos baseados em quitosana não apenas são eficazes no controle da infecção, mas também favorecem a reparação tecidual.

Horoíwa *et al.* (2020) desenvolveram nanocarreadores coloidais à base de açúcares para aplicação tópica de meglumina antimoniato no tratamento da leishmaniose cutânea. O estudo avaliou a retenção cutânea *ex vivo* e a eficácia terapêutica *in vivo* desses nanocarreadores. Os resultados mostraram que os nanocarreadores apresentam uma boa capacidade de retenção no tecido cutâneo e promovem uma liberação controlada do fármaco, melhorando sua biodisponibilidade e eficácia no tratamento da leishmaniose. Os testes *in vivo* confirmaram que a aplicação tópica desses nanocarreadores não apenas aumenta a eficácia do tratamento, mas também contribui para a redução de efeitos colaterais, oferecendo uma estratégia promissora para o tratamento da doença.

Ademais, Latasa *et al.* (2020) desenvolveram hidrogéis nanoestruturados com buparvaquona para aplicação tópica no tratamento da leishmaniose cutânea. Os pesquisadores prepararam hidrogéis nanoencapsulados, que oferecem uma liberação controlada e eficiente do fármaco. Os resultados indicaram que esses hidrogéis não apenas aumentam a eficácia terapêutica da buparvaquona, mas também melhoram sua permeabilidade cutânea, proporcionando um tratamento mais eficaz e com menores efeitos adversos. Dessa forma, a formulação mostrou potencial para promover a cura das lesões cutâneas causadas pela leishmaniose.

Silva-Carvalho *et al.* (2020) desenvolveram nanocomplexos de dextrina associadas ao fármaco anfotericina B para o tratamento da leishmaniose. O estudo explora a preparação de sistemas de liberação controlada para melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais associados ao uso sistêmico de anfotericina B. As formulações demonstraram uma

liberação prolongada do fármaco, maior estabilidade e melhor distribuição no tecido, resultando em uma redução significativa da toxicidade. Os ensaios *in vitro* e *in vivo* confirmaram a eficácia das formulações na redução das lesões cutâneas e no tratamento da leishmaniose.

Karam *et al.* (2020) produziram de nanocápsulas de quitosana carregadas com óleo essencial de *Matricaria chamomilla* (camomila) para o tratamento da leishmaniose cutânea. O estudo investigou as características das nanocápsulas, que visam melhorar a liberação controlada do óleo essencial, potencializando suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias no tratamento das lesões causadas pela doença. Os resultados indicam que as nanocápsulas de quitosana oferecem uma liberação sustentada do óleo essencial, promovem uma maior retenção na pele e apresentam atividade terapêutica eficaz contra *Leishmania*.

García-García *et al.* (2020) investigaram as propriedades leishmanicidas de uma nova família de polímeros de coordenação monodimensionais baseados no ligante diclofenaco. O estudo avaliou a atividade antileishmania *in vitro* desses polímeros, observando sua capacidade de inibir o crescimento de *Leishmania*. Os resultados indicaram que os polímeros de coordenação apresentam atividade leishmanicida significativa, com alta eficácia contra as formas promastigotas e amastigotas do parasita. A pesquisa sugere que os polímeros baseados no diclofenaco podem oferecer uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da leishmaniose, destacando seu potencial como agentes antileishmania.

Puig-Rigall *et al.* (2020) avaliaram micelas poliméricas formadas por poloxaminas e TPGS (tocoférol polietilenoglicol succinato) como nanocarreadores para a liberação de miltefosina, um fármaco utilizado no tratamento da leishmaniose. O estudo utilizou métodos de espalhamento e espectroscopia para caracterizar as propriedades físicas e estruturais das micelas, incluindo sua estabilidade e capacidade de encapsulamento do fármaco. A avaliação biológica revelou que as micelas de poloxamina e TPGS são eficazes na liberação controlada de miltefosina, com boa biodisponibilidade e atividade leishmanicida, demonstrando um potencial promissor como sistemas de liberação de fármacos para o tratamento de leishmaniose.

Coelho *et al.* (2021) desenvolveram de uma matriz eletrofiada à base de polivinil álcool (PVA) como sistema de liberação para uma nanoemulsão contendo chalcona, com ação contra *Leishmania amazonensis*. Os resultados demonstraram que a nanoemulsão de chalcona, incorporada na matriz eletrofiada, apresentou boa estabilidade e eficácia antileishmanial, reduzindo as lesões cutâneas de forma mais eficaz em comparação com a

chalcona livre. A matriz de PVA funcionou como uma plataforma promissora para a liberação tópica e sustentada da chalcona.

Oliveira *et al.* (2021) investigaram o efeito da radiação gama sobre a anfotericina B incorporada em hidrogel reticulado de PVP (polivinilpirrolidona). O estudo avaliou como a radiação gama impacta a estabilidade, a liberação controlada e a eficácia terapêutica da anfotericina B quando encapsulada no hidrogel. Os resultados indicaram que a radiação gama foi eficaz na modificação das propriedades do hidrogel, melhorando a liberação sustentada do fármaco e mantendo a sua atividade antileishmania. Essa abordagem sugere que a radiação gama pode ser uma estratégia útil para otimizar sistemas de liberação tópica de anfotericina B.

Zare *et al.* (2021) produziram de matrizes de microagulhas dissolvíveis compostas por carboximetilcelulose e polivinilpirrolidona (CMC/PVP) para a liberação transdérmica de anfotericina B. Os resultados demonstram que adesivo de microagulha (MN) proporcionam uma liberação eficaz de anfotericina B, melhorando a permeabilidade cutânea e aumentando a eficácia terapêutica no tratamento das lesões cutâneas causadas pela *Leishmania*. Os MNs mostraram boas propriedades mecânicas com a capacidade de penetrar na pele do rato e atingir as camadas inferiores. Os adesivos de MN mostraram não toxicidade quando expostos à linhagem celular HT-29. O uso dessas matrizes representa uma abordagem inovadora para o tratamento tópico da leishmaniose, oferecendo uma alternativa potencialmente mais eficiente e menos invasiva.

4. CONCLUSÃO

Diante da complexidade e dos desafios no tratamento da leishmaniose cutânea, evidenciou-se que as abordagens de liberação controlada de fármacos, especialmente aquelas que utilizam nanomateriais e biomateriais inovadores, demonstram um potencial significativo para o aprimoramento da terapêutica. Os estudos analisados corroboram que esses sistemas podem aumentar a eficácia dos tratamentos antileishmania, reduzindo efeitos adversos e melhorando a biodisponibilidade dos fármacos. Através do desenvolvimento de curativos de liberação controlada, matrizes de microagulhas e hidrogéis nanoestruturados, abre-se uma nova perspectiva no combate à doença, oferecendo alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes para pacientes acometidos pela leishmaniose cutânea.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nós, autores deste artigo, declaramos que não possuímos conflitos de interesses de ordem financeira, comercial, político, acadêmico e pessoal.

REFERÊNCIAS

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**, v. 163, p. 288-297, 2020.

CARVALHO, A. M. *et al.* Age modifies the immunologic response and clinical presentation of American tegumentary leishmaniasis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 92, n. 6, p. 1173, 2015.

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**, v. 198, p. 111390, 2021.

GARCÍA-GARCÍA, A. *et al.* In vitro evaluation of leishmanicidal properties of a new family of monodimensional coordination polymers based on diclofenac ligand. **Polyhedron**, v. 184, p. 114570, 2020.

GEORGIADOU, S. P.; MAKARITSIS, K. P.; DALEKOS, G. N. Leishmaniasis revisited: Current aspects on epidemiology, diagnosis and treatment. **Journal of Translational Internal Medicine**, v. 3, n. 2, p. 43–50, 2015.

GÓES, M. A. O.; JERALDO, V. L. S.; OLIVEIRA, A. S. Urbanização da leishmaniose visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 31, p. 119–126, 2013.

HOROIWA, T. A. *et al.* 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, p. 105295, 2020.

JESUS, M. M. **Avaliação da imunogenicidade e proteção induzida por uma proteína hipotética de *Leishmania* contra leishmaniose tegumentar**. 2023. 86F. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2023.

KARAM, T. K. *et al.* Development of chitosan nanocapsules containing essential oil of *Matricaria chamomilla* L. for the treatment of cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 162, p. 199-208, 2020.

LALATSA, A. *et al.* Topical buparvaquone nano-enabled hydrogels for cutaneous leishmaniasis. **International journal of pharmaceutics**, v. 588, p. 119734, 2020.

NASCIMENTO, M. **Avaliação do tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral em humanos: uma revisão narrativa**. 2023. 55f. Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

NUNES, C. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 76, n. 1, p. 43-50, 2019.

OLIVEIRA, M. J. A. *et al.* Influence of gamma radiation on Amphotericin B incorporated in PVP hydrogel as an alternative treatment for cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 215, p. 105805, 2021.

PUIG-RIGALL, J. *et al.* Structural characterization by scattering and spectroscopic methods and biological evaluation of polymeric micelles of poloxamines and TPGS as nanocarriers for miltefosine delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 578, p. 119057, 2020.

REIMÃO, J. Q. *et al.* Laboratory diagnosis of cutaneous and visceral leishmaniasis: current and future methods. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1632, 2020.

SANTIAGO, A. S.; PITA, S. S. R.; GUIMARÃES, E. T. Leishmaniasis treatment, current therapy limitations and new alternative requirements: A narrative review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. 1-11, 2021.

SANTOS, V. F. **Desenvolvimento de carreadores lipídicos nanoestruturados para potencial tratamento da leishmaniose cutânea**. 2023. 45f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2023.

SILVA, S. S. **Identificação e avaliação de um novo antígeno recombinante para o diagnóstico sorológico da leishmaniose tegumentar**. 2023. 64f. Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

SILVA-CARVALHO, R. *et al.* Development of dextrin-amphotericin B formulations for the treatment of Leishmaniasis. **International journal of biological macromolecules**, v. 153, p. 276-288, 2020.

TABAEI, S. J. S. *et al.* 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**, v. 23, n. 6, p. 788, 2020.

WYREPKOWSKI, C. D. C. *et al.* Aspectos farmacológicos da terapia medicamentosa utilizada para a leishmaniose cutânea: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 8, p. e3352-e3352, 2020.

ZARE, M. R. *et al.* Dissolvable carboxymethyl cellulose/polyvinylpyrrolidone microneedle arrays for transdermal delivery of Amphotericin B to treat cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 182, p. 1310-1321, 2021.