

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – ICF
CURSO DE FARMÁCIA

MARIA EDUARDA SILVESTRE DUARTE

**USO DE NANOPARTÍCULAS COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS
UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE**

Maceió – AL

2024

MARIA EDUARDA SILVESTRE DUARTE

**USO DE NANOPARTÍCULAS COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS
UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, campus A. C. Simões, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof^a Dra^a Camila Braga Dornelas.

Maceió - AL

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Maceió, 26 de fevereiro de 2024

Declaração

DECLARO, para os devidos fins, que o Trabalho de Conclusão de Curso (modalidade Capítulo) da acadêmica Maria Eduarda Silvestre Duarte, intitulado “USO DE NANOPARTÍCULAS COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE” produzido por Maria Eduarda Silvestre Duarte; Izabel Maria de Melo Amaral; Bruno Roberto Silva de Melo; Sávio Ricardo de Oliveira Silva; Thayná Figueredo Góis; Nataly Christine Soares Gama; Rodrigo da Silva Viana e Camila Braga Dornelas foi avaliado e aprovado no dia 22 de fevereiro de 2024 na Universidade Federal de Alagoas. O trabalho foi realizado sob orientação da docente: **Profa. Dra. Camila Braga Dornelas** e teve como banca examinadora:

TITULARES:

Prof. Dr. Luciano Aparecido Meireles Grillo

Profa. Dra. Luise Lopes Chaves

Atenciosamente,

Documento assinado digitalmente
gov.br EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO
Data: 28/02/2024 11:24:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro
Coordenadora de TCC – Curso de Farmácia

ATUALIZAÇÕES EM PROMOÇÃO DA SAÚDE





Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Atualizações em promoção da saúde [livro eletrônico] / organizadores Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. --
Teresina, PI : SCISAUDE, 2024.
PDF

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-85376-26-6

1. Saúde - Brasil 2. Saúde pública
3. Promoção da saúde 4. Sistema Único de Saúde
(Brasil) I. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz.
II. Mota, Lennara Pereira.

24-194718

CDD-613

Índices para catálogo sistemático:

1. Saúde : Promoção da saúde : Ciências médicas 613

Tábata Alves da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9253

 10.56161/sci.ed.20240221

ISBN: 978-65-85376-26-6



SCISAUDE

Teresina – PI – Brasil
scienceesaude@hotmail.com
www.scisaude.com.br



CAPÍTULO 30

USO DE NANOPARTÍCULAS COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

USE OF NANOPARTICLES AS A DRUG RELEASE SYSTEM USED IN THE TREATMENT OF LEISHMANIASIS

 10.56161/sci.ed.20240221c30

Maria Eduarda Silvestre Duarte

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0004-6854-735X>

Izabel Maria de Melo Amaral

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0002-9106-6341>

Bruno Roberto Silva de Melo

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <http://orcid.org/0009-0006-7386-1364>

Sávio Ricardo de Oliveira Silva

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0002-0583-2813>

Thayná Figueredo Góis

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0001-7391-7424>

Nataly Christine Soares Gama

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0004-2396-0618>

Rodrigo da Silva Viana

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0003-1329-6958>

Camila Braga Dornelas



Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0002-2268-2650>

RESUMO

OBJETIVO: Conduzir uma revisão bibliográfica sobre a aplicação de nanopartículas como sistemas de liberação de fármacos na terapia da leishmaniose. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão de literatura por meio da consulta de dados bibliográficos disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde. Foram utilizados os descritores: Nanopartículas OR Nanopartículas OR Nanoparticles; AND "Sistemas de Liberação de Fármacos por Nanopartículas" OR "Sistema de Administración de Fármacos con Nanopartículas" OR "Nanoparticle Drug Delivery System"; AND Leishmaniose OR Leishmaniasis OR Leishmaniasis; e os filtros: texto completo, inglês e período de 2019 a 2024. Após a obtenção dos artigos foram aplicados critérios de inclusão/exclusão. **RESULTADOS:** Como resultado, foram encontrados 75 artigos científicos; no entanto, mediante a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados apenas 11 artigos. Destes, avaliou-se o emprego das nanopartículas associadas aos fármacos por via oral, tópica e fotodinâmica. **CONCLUSÃO:** Observou-se que a utilização de nanopartículas em terapias anti leishmanicidas é uma área em ascensão, contribuindo para a minimização dos efeitos adversos associados aos medicamentos, além de potencializar a eficácia no tratamento da leishmaniose.

PALAVRAS-CHAVE: Nanopartículas; Sistema de Liberação de Medicamentos; Leishmaniose.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To conduct a literature review on the application of nanoparticles as drug delivery systems in the therapy of leishmaniasis. **METHODOLOGY:** A literature review was carried out by consulting bibliographic data available in the Virtual Health Library (VHL) of the Ministry of Health. The descriptors were used: Nanoparticles OR Nanoparticles OR Nanoparticles; AND "Nanoparticle Drug Release Systems" OR "Nanoparticle Drug Administration System" OR "Nanoparticle Drug Delivery System"; AND Leishmaniasis OR Leishmaniasis OR Leishmaniasis; and the filters: full text, english and period from 2019 to 2024. After obtaining the articles, inclusion/exclusion criteria were applied. **RESULTS:** As a result, 75 scientific articles were found; however, by applying the inclusion and exclusion



criteria, only 11 articles were selected. Of these, the use of nanoparticles associated with oral, topical and photodynamic drugs was evaluated. **CONCLUSION:** It was observed that the use of nanoparticles in anti-leishmanial therapies is an area on the rise, contributing to the minimization of adverse effects associated with medications, in addition to enhancing effectiveness in the treatment of leishmaniasis.

KEYWORDS: Nanoparticles; Medicine Release System; Leishmaniasis.

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é uma doença tropical endêmica, negligenciada e que afeta, sobretudo, a população de baixa renda (Jamshaid *et al.*, 2021). Ela pode ser causada por diversas espécies de protozoários intracelulares obrigatórios do gênero *Leishmania* e transmitida pela picada de insetos fêmeas de flebotomíneos da subfamília *Phlebotominae*, popularmente conhecido como mosquito-palha (Muniz *et al.*, 2019). O ciclo de vida da *Leishmania* apresenta duas formas morfológicas: promastigota, presente no hospedeiro invertebrado, e amastigota, presente no hospedeiro vertebrado (Esfandiari *et al.*, 2019).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), existem três tipos de leishmaniose: Visceral (LV) ou Kalazar, Cutânea (LC) e a Mucocutânea (LM). A Leishmaniose Cutânea, forma mais comum, é causada pelas espécies *L. tropica*, *L. major*, *L. infantum*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis* e *L. guyanensis* e é caracterizada por lesões únicas ou múltiplas na pele ou nos tecidos mucosos que evoluem para lesões orais, destruição nasal e faríngea (Souza *et al.*, 2021). Já a Leishmaniose Visceral, manifestação mais severa, visto que afeta órgãos vitais do corpo e pode se tornar fatal em pacientes não tratados, é causada, principalmente, pelas espécies *L. donovani*, *L. infantum* e *L. tropica* (Kumar; Bose, 2019). Ainda segundo a OMS, esta doença é endêmica em 99 países, sendo 89 endêmicos para leishmaniose cutânea, 80 endêmicos para leishmaniose visceral e 71 endêmicos para as duas formas clínicas: LC e LV.

A terapia atual para o tratamento da Leishmaniose ainda apresenta muitas limitações, como alto custo, administração parenteral, alta toxicidade, resistência parasitária e efeitos adversos severos (Téllez *et al.*, 2021) Os antimoniais pentavalentes têm sido o tratamento de primeira linha há décadas, apesar de sua toxicidade, enquanto a pentamidina, anfotericina B e paromomicina são tratamentos de segunda linha (Corpas-López *et al.*, 2019). Em alguns casos,



o tratamento convencional torna necessário a internação do paciente, devido à agressividade e toxicidade do tratamento. Além disso, pacientes cardíacos, mulheres grávidas e pacientes com doenças renais não podem ser tratadas com medicamentos convencionais (Souza *et al.*, 2021). Vários estudos apoiam, inclusive, o potencial das vacinas terapêuticas e imunoterapia para subverter a imunossupressão associada com Leishmaniose Cutânea (LC) e Visceral (LV) (Askarizadeh *et al.*, 2020).

Sendo assim, diferentes rotas, tanto sistêmicas quanto locais, têm sido empregadas para entregar drogas anti-leishmania (Rabia *et al.*, 2020), visto que a eficácia do medicamento não depende apenas das suas propriedades físico-químicas, mas também do sistema transportador, que pode aumentar a biodisponibilidade e permitir uma liberação controlada do medicamento, a fim de maximizar a eficácia e adesão ao tratamento (Parvez *et al.*, 2020).

Com a crescente busca pela melhora da terapia medicamentosa anti-leishmania, a utilização da nanotecnologia tem se destacado, visto que pode tornar o medicamento mais eficaz, através da manipulação de propriedades físico-químicas, como tamanho, forma e carga (Cabral *et al.*, 2021; Lauletta *et al.*, 2012). As nanopartículas (NP) são consideradas o elemento fundamental da nanotecnologia, cujo tamanho varia na ampla faixa de 1–1000 nm e possuem múltiplas aplicações em biologia e medicina (Prasanna *et al.*, 2021). Sendo assim, vários sistemas de administração de medicamentos foram desenvolvidos, com maior eficácia e redução das preocupações com toxicidade (Parvez *et al.*, 2020). Tendo em visto isto, o presente trabalho aborda o uso das NP como sistema de liberação de fármacos utilizados para o tratamento da Leishmaniose.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão de literatura do tipo qualitativa, com dados coletados por meio de levantamento bibliográfico realizado na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde. Para a seleção dos artigos foram utilizados como descritores os termos: Nanopartículas OR Nanopartículas OR Nanoparticles; AND "Sistemas de Liberação de Fármacos por Nanopartículas" OR "Sistema de Administración de Fármacos con Nanopartículas" OR "Nanoparticle Drug Delivery System"; AND Leishmaniose OR Leishmaniasis OR Leishmaniasis. Foram encontrados 75 artigos com esses descritores, e, ao utilizar os filtros de texto completo, inglês e período de 2019 a 2024 restaram 27 artigos. Foi realizada a avaliação destes, tendo como critério de inclusão a utilização das nanopartículas como sistema de liberação para potencializar os fármacos anti leishmania e critérios de exclusão

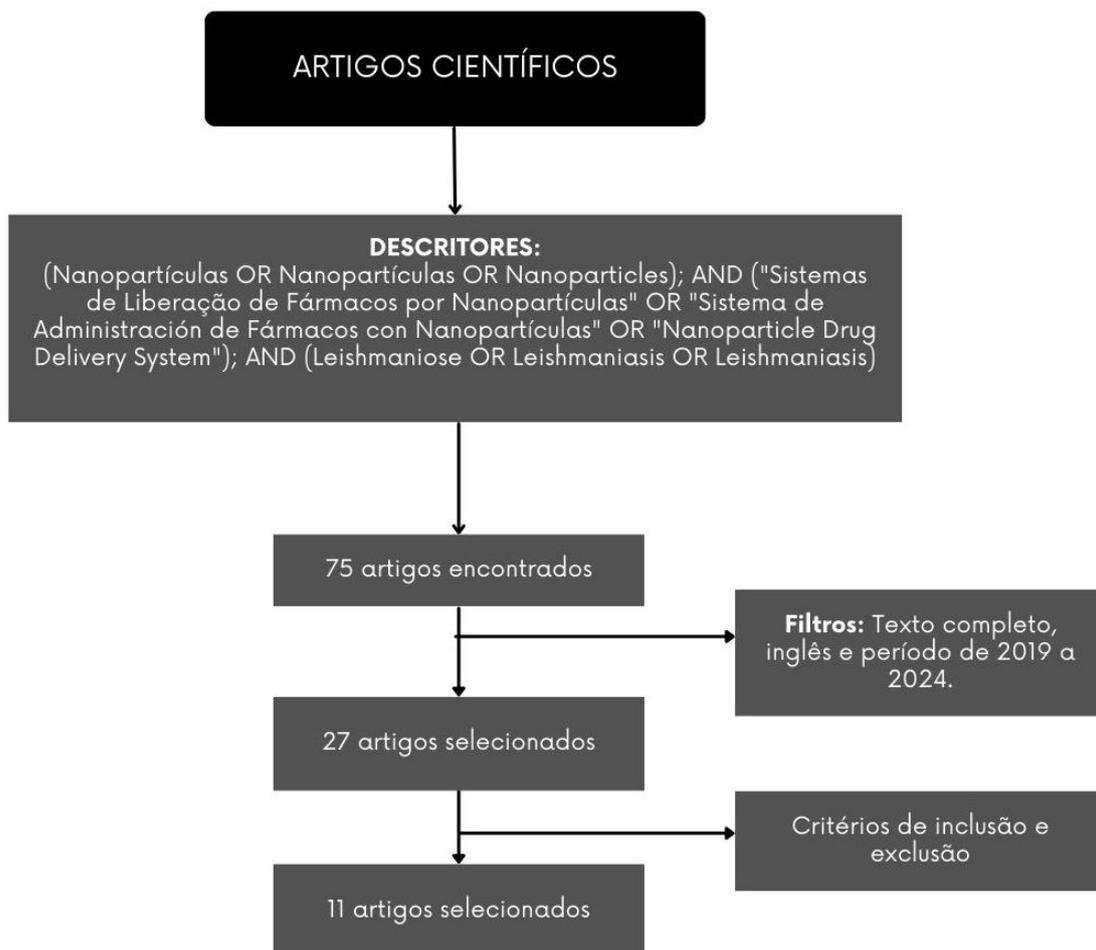


artigos apenas com o resumo disponível ou artigos de revisão. Após essa avaliação, obteve-se 11 artigos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A pesquisa realizada com os descritores especificados resultou em 75 artigos científicos, no entanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram obtidos 11 artigos. O fluxograma da figura 1 representa o processo realizado de busca e os resultados encontrados.

Figura 1: Fluxograma referente aos artigos selecionados



Fonte: Autoria própria, 2024.



A utilização das nanopartículas como sistema de liberação de fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose oferece vantagens significativas, incluindo a melhoria da biodisponibilidade do fármaco, a redução de efeitos colaterais e a otimização da eficácia terapêutica (Singh *et al.*, 2019). Os tipos mais comuns de nanopartículas, como as poliméricas, lipídicas e metálicas, são frequentemente utilizados para encapsular agentes anti leishmaniosos. Logo, a escolha da nanopartícula a ser empregada depende das características do fármaco e dos requisitos específicos de liberação.

A nanotecnologia possibilita, portanto, a manipulação do tamanho, forma e composição das nanopartículas, exercendo influência direta sobre suas propriedades de liberação. Sendo assim, o uso de nanopartículas como sistemas de liberação de fármacos representa uma estratégia promissora para aprimorar terapias existentes e desenvolver novas abordagens no tratamento da leishmaniose.

O desenvolvimento de uma terapêutica oral eficaz para o tratamento da Leishmaniose é imprescindível, visto que é menos invasiva e mais conveniente para os pacientes, fatores estes que podem favorecer a adesão do paciente. Tendo em vista isso, dentre os artigos utilizados, 5 abordaram sobre o uso da administração oral. Dentre eles, o estudo conduzido por Parvez e colaboradores (2020) desenvolveu nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) modificadas com base em um sistema de carga combinacional oral contendo Anfotericina B (AmpB) e Paromomicina (PM), utilizando 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPCD) contra a LV. A utilização de nanopartículas lipídicas sólidas pode melhorar significativamente a entrega oral desses medicamentos, visto que elas têm a capacidade de aumentar a solubilidade de fármacos lipofílicos, melhorando, assim, sua absorção no trato gastrointestinal.

O estudo conduzido por Esfandiari *et al.* (2019) propôs o desenvolvimento de nanopartículas de quitosana manossiladas (MCS) carregadas com Paromomicina utilizando dextrano (PM-MCS-dex-NPs) como uma nova formulação oral direcionada a macrófagos. Paralelamente, a pesquisa de Medeiros *et al.* (2019) investigou o potencial da Polimixina B (polB) na eliminação de *Leishmania amazonensis*, quer estivesse adsorvida ou não em nanopartículas de polibutilcianoacrilato (PBCAnp). Este sistema de administração de medicamento revestido evidenciou propriedades anti-leishmania e antimicrobiana. A característica bactericida contribui para a prevenção/tratamento concomitante de infecções secundárias, agravando úlceras cutâneas induzidas por *L. amazonensis*, culminando em lesões desfigurantes ou incapacitantes.



Outros estudos que exploram a terapia oral de fármacos para o tratamento da Leishmaniose incluem a pesquisa conduzida por Corpas-López *et al.* (2019), que propõe o uso de um derivado de Vorinostat nanodistribuído como um composto oral promissor para o tratamento da leishmaniose visceral. Além disso, o estudo de Kumar *et al.* (2019) visa uma estratégia de "células fantasmas", utilizando nanovesículas derivadas da membrana de macrófagos como um transportador específico para Anfotericina B. Portanto, as pesquisas fundamentadas na terapia oral evidenciaram um aumento na atividade anti-leishmania, ao mesmo tempo em que reduziram a toxicidade.

Para o tratamento da leishmaniose cutânea, há uma necessidade de desenvolver formulações alternativas que possam reduzir o tempo de cicatrização, aprimorar a tolerabilidade terapêutica e mitigar as sequelas, como cicatrizes desfigurantes. Nesse contexto, diversas investigações têm sido conduzidas com o intuito de otimizar a administração de fármacos tópicos. Aragão Horoiwa *et al.* (2020) conceberam e caracterizaram nanocarreadores coloidais poliméricos de maltodextrina contendo Antimoniato de Meglumina para o tratamento tópico da leishmaniose cutânea. A escolha de nanopartículas poliméricas à base de açúcar fundamentou-se na presença de glicoconjugados ricos em açúcar na superfície celular do protozoário *Leishmania*, os quais desempenham papel crucial na virulência dos parasitas.

Outro estudo, conduzido por Rabia *et al.* (2020), concentrou-se no direcionamento de nanotransferrissomos (NTs) carregados com Rifampicina (RIF) incorporados em gel de quitosana para macrófagos infectados por *Leishmania* via administração tópica. Diversos estudos prévios foram realizados para avaliar a eficácia da RIF na LC, evidenciando melhor eficácia deste medicamento quando aplicado topicamente. Tendo em vista que, uma problemática relacionada aos anti leishmanicidas cutâneos é a sua limitada efetividade, que está relacionada às propriedades de barreira da pele, do estrato córneo e à residência intracelular dos patógenos em macrófagos. Portanto, um sistema de entrega capaz de transpor as camadas da pele, atingir os macrófagos e liberar o fármaco intracelularmente é uma alternativa de grande interesse.

A administração direcionada de medicamentos com fotossensibilizadores emerge como uma estratégia inovadora e crucial no tratamento da Leishmaniose, visando a minimização dos efeitos tóxicos associados. Dentre os estudos avaliados, Souza *et al.* (2020) propõe o uso de Ftalocianato[bis(dimetilaminoetanóxi)] silício (NzPC) carregado em nanopartículas de gelatina funcionalizadas com polieletrólitos (poliestireno sulfonato/cloridrato de polialilamina) para aplicação em terapia fotodinâmica (PDT) na forma promastigota do tratamento de *Leishmania amazonensis*.



A utilização da terapia fotodinâmica utilizando um composto fotossensibilizador, com luz visível em comprimento de onda específico, tem sido aplicada com sucesso no tratamento de doenças locais e tópicas, como no caso da leishmaniose cutânea (Akilov *et al.*, 2007). A investigação conduzida por Arbey *et al.* (2020) também aborda sobre o uso da PDT, ao empregar nanopartículas de Dióxido de titânio (TiO₂) dopadas com zinco (TiO₂/Zn) sintetizadas por meio da rota de combustão em solução, associadas à hipericina (HY) para potencializar sua atividade fotodinâmica na região da luz visível.

Além destes, Oyama *et al.* (2019) buscou explorar o uso de micelas Pluronic® P-123 e F-127, nanopartículas aquosas de interesse significativo, devido à sua capacidade de proporcionar entrega eficiente e seletiva, minimizando efeitos adversos, contra promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonensis*, bem como avaliar sua citotoxicidade. Os resultados deste estudo mostraram que essas NPs têm um alto potencial como nanocarreadores de agentes quimioterápicos contra microorganismos intracelulares. Diante desses achados, torna-se evidente que a terapia fotodinâmica se configura como uma ferramenta favorável para o tratamento da Leishmaniose.

Com o propósito de mitigar os efeitos adversos ocasionados pelos medicamentos empregados no tratamento da Leishmaniose, uma abordagem terapêutica em estudo é o desenvolvimento de vacinas. No trabalho conduzido por Katebi *et al.* (2021), formulações nanoparticuladas poliméricas foram empregadas como sistemas ideais de administração de vacinas, visando potencializar os benefícios terapêuticos e, simultaneamente, reduzir os efeitos colaterais.

Sendo assim, as nanopartículas de poli (ácido lático-co-glicólico) (PLGA NPs) destacam-se como uma das partículas biodegradáveis e biocompatíveis mais amplamente utilizadas, obtendo aprovação para aplicações médicas tanto pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) quanto pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Logo, a utilização de NPs de PLGA como sistemas de entrega apresenta diversas características atrativas, incluindo melhor imunogenicidade, biodisponibilidade e estabilidade de antígenos e adjuvantes.

Eficácia do uso das nanopartículas como sistema de liberação

O tratamento da leishmaniose envolve o uso de diversas substâncias ativas, administradas por via oral ou injetável, dependendo da forma clínica da doença, do tipo de parasita e da região geográfica. Como abordado, os fármacos mais utilizados para a terapia da



leishmaniose são os Antimoniais Pentavalentes, como o Antimoniato de Meglumina, Pentamidina, Anfotericina B e Paromomicina. No entanto, fatores como toxicidade e via de administração ainda são entraves para a utilização destes medicamentos, visando contornar isto, sistemas de liberação de fármacos têm despertado interesse, já que potencializam a ação do medicamento.

A Anfotericina B (AmpB), antifúngico de baixa solubilidade e permeabilidade, destaca-se no tratamento da leishmaniose (Chávez-Fumagalli *et al.*, 2015). Seu mecanismo de ação envolve a ligação aos esteróis da membrana dos parasitas, afetando a permeabilidade celular, que ocasiona a perda de cátions, como K^+ e, conseqüentemente, a morte celular (Seifert, 2011). Devido à propensão à formação de agregados em meio aquoso, a administração da AmpB é realizada via parenteral.

O uso clínico da Anfotericina B é limitado, devido à sua elevada toxicidade, associada a sintomas como nefrotoxicidade, alterações cardíacas, hemólise, danos hepáticos, náuseas e febre. Para mitigar esses efeitos, existem três preparações disponíveis no mercado: a AmpB com formulações à base de lipídios (AmBisome®), dispersão coloidal (Amphocil®) e complexo lipídico de AmpB (Abelcet®), que visam diminuir os efeitos colaterais, como erupção cutânea e insuficiência renal, provocados pelo uso desta droga. A entrega usando sistemas nanoestruturados têm apresentado resultados promissores, aumentando a biodisponibilidade da AmpB e reduzindo seus efeitos tóxicos, com potencial para concentrações mais altas e liberação mais lenta em diversos órgãos do corpo, incluindo baço, fígado e rins (Chávez-Fumagalli *et al.*, 2015).

Uma evidência disso é o estudo realizado por Fountoura *et al.* (2013) que desenvolveu um sistema contendo desoxicolato livre AmpB encapsulado em poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) e ácido dimercaptosuccínico (DMSA), produzindo nanopartículas de PLGA-DMSA. E, ao avaliar, observou-se que o sistema de entrega nanopartículas com AmpB foi mais eficaz que a terapia com AmpB livre, permitindo uma redução na frequência de dose necessária para obter o mesmo efeito terapêutico. Os autores concluíram, portanto, que este sistema poderia favorecer um período mais longo de intervalo entre as doses, como esperado com o desenvolvimento de um novo sistema de entrega de nanofármacos, e que pode ser útil no tratamento de diversas patologias, incluindo a leishmaniose.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS



Diante da análise dos artigos selecionados, foi possível observar o impacto da nanotecnologia no crescente avanço dos sistemas de liberação de fármacos nos últimos anos. Esta análise comparativa sobre a aplicação de nanopartículas (NPs) destaca um cenário diversificado e em constante progresso nas estratégias de entrega de substâncias terapêuticas para o tratamento da leishmaniose. Cada estudo traz sua singularidade, contribuindo para o avanço de opções terapêuticas mais eficazes, seguras e convenientes. Isso alimenta a esperança de superar os desafios associados a essa doença negligenciada.

Dessa forma, além de melhorar a biodisponibilidade por meio da administração oral, cutânea e fotodinâmica, que são mais convenientes aos pacientes do que a administração parenteral, o uso das NPs também potencializam o efeito do fármaco e minimizam a toxicidade, como mostrado em estudos. Logo, com os estudos avaliados, foi possível notar que a utilização das NPs é promissora para o desenvolvimento de medicamentos, melhorando, portanto, a eficácia terapêutica e driblando os obstáculos inerentes ao tratamento convencional.

5. REFERÊNCIAS

- JAMSHAD, H.; DIN, F. U.; KHAN, G. M. Nanotechnology based solutions for anti-leishmanial impediments: a detailed insight. **J Nanobiotechnology**, p. 106–106, 2021.
- MUNIZ, G. et al. Nanoemulsions Loaded with Amphotericin B: Development, Characterization and Leishmanicidal Activity. **Curr Pharm Des**, p. 1616–1622, 2019.
- ESFANDIARI, F. et al. Paromomycin-loaded mannosylated chitosan nanoparticles: Synthesis, characterization and targeted drug delivery against leishmaniasis. **Acta Trop**, p. 105045–105045, 2019.
- Organização Mundial da Saúde (OMS), Leishmaniose, Ficha técnica, 2024.
- SOUZA, DE Catarina; CARVALHO, Janicy A; ABREU, Alexandre S; et al. Polyelectrolytic gelatin nanoparticles as a drug delivery system for the promastigote form of *Leishmania amazonensis* treatment.. **J Biomater Sci Polym Ed**, p. 1–21, 2021.
- KUMAR, P.; BOSE, P. P. Macrophage ghost entrapped amphotericin B: a novel delivery strategy towards experimental visceral leishmaniasis. **Drug Deliv Transl Res**, p. 249–259, 2019.
- TÉLLEZ, J. et al. Use of liposomal nanoformulations in anti leishmania therapy: challenges and perspectives. **J Liposome Res**, p. 169–176, 2021.
- CORPAS-LÓPEZ, Victoriano; DÍAZ-GAVILÁN, Mónica; FRANCO-MONTALBÁN, Francisco; et al. A nanodelivered Vorinostat derivative is a promising oral compound for the treatment of visceral leishmaniasis. **Pharmacol Res**, p. 375–383, 2019.



ASKARIZADEH, A.; BADIEE, A.; KHAMESIPOUR, A. Development of nano-carriers for *Leishmania* vaccine delivery.. **Expert Opin Drug Deliv**, p. 167–187, 2020.

RABIA, Samreen; KHALEEQ, Nadra; BATOOL, Sibgha; *et al.* Rifampicin-loaded nanotransferosomal gel for treatment of cutaneous leishmaniasis: passive targeting via topical route. **Nanomedicine (Lond)**, p. 183–203, 2020.

PARVEZ, Shabi; YADAGIRI, Ganesh; GEDDA, MALLIKARJUNA RAO; *et al.* Modified solid lipid nanoparticles encapsulated with Amphotericin B and Paromomycin: an effective oral combination against experimental murine visceral leishmaniasis. **Sci Rep**, p. 12243–12243, 2020.

CABRAL, F. V. *et al.* Nitric-oxide releasing chitosan nanoparticles towards effective treatment of cutaneous leishmaniasis. **Nitric Oxide**, v. 113-114, p. 31–38, 1 set. 2021.

LAULETTA, Â. *et al.* Review of the current treatments for leishmaniasis. **Research and Reports in Tropical Medicine**, p. 69–69, 1 jul. 2012.

PRASANNA, P. *et al.* Current status of nanoscale drug delivery and the future of nano-vaccine development for leishmaniasis - A review. **Biomed Pharmacother**, p. 111920–111920, 2021.

SINGH, O. P. *et al.* Envisioning the innovations in nanomedicine to combat visceral leishmaniasis: for future theranostic application. **Nanomedicine (Lond)**, p. 1911–1927, 2019.

JULIANA; MEDEIROS, Marília; YAMASHIRO-KANASHIRO, EDITE HARUMI; *et al.* Biodegradable nanocarriers coated with polymyxin B: Evaluation of leishmanicidal and antibacterial potential. **PLoS Negl Trop Dis**, p. e0007388–e0007388, 2019.

ARAGÃO HOROIWA, THAIS; CORTEZ, Mauro; SAUTER, Ismael Pretto; *et al.* Sugar-based colloidal nanocarriers for topical meglumine antimoniate application to cutaneous leishmaniasis treatment: Ex vivo cutaneous retention and in vivo evaluation. **Eur J Pharm Sci**, p. 105295–105295, 2020.

AKILOV, O. E. *et al.* Photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis: the effectiveness of topical phenothiaziniums in parasite eradication and Th1 immune response stimulation. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 6, n. 10, p. 1067–1075, 1 out. 2007.

ARBEY, Alex; MARIA, Angela; ALEXANDER, Irwin; *et al.* Efficacy of photodynamic therapy using TiO₂ nanoparticles doped with Zn and hypericin in the treatment of cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis*. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, p. 101676–101676, 2020.

OYAMA, Jully; STÉFANIE, Daniele; FERNANDES, Carolina; *et al.* Potential of Pluronic® P-123 and F-127 as nanocarriers of anti-Leishmania chemotherapy. **Acta Trop**, p. 11–21, 2019.

KATEBI, Asal; VARSHOCHIAN, Reyhaneh; RIAZI-RAD, Farhad; *et al.* Combinatorial delivery of antigen and TLR agonists via PLGA nanoparticles modulates *Leishmania* major-infected-macrophages activation. **Biomed Pharmacother**, p. 111276–111276, 2021.



CHÁVEZ-FUMAGALLI, M. Á. et al. New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 48, n. 3, p. 235–242, 1 jun. 2015.

SEIFERT, K. Structures, Targets and Recent Approaches in Anti-Leishmanial Drug Discovery and Development. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 5, p. 31–39, 2011.

FONTOURA, R. et al. Leishmanicidal activity of amphotericin B encapsulated in PLGA–DMSA nanoparticles to treat cutaneous leishmaniasis in C57BL/6 mice. **Experimental Parasitology**, v. 135, n. 2, p. 217–222, 1 out. 2013.