



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM FARMÁCIA**

ADEILSON PEREIRA DA SILVA

**FILMES POLIMÉRICOS DE ACETATO DE CELULOSE CONTENDO UM
DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO COM POTENCIAL ATIVIDADE
ANTILEISHMANIA**

**CAMPINA GRANDE
2024**

ADEILSON PEREIRA DA SILVA

**FILMES POLIMÉRICOS DE ACETATO DE CELULOSE CONTENDO UM
DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO COM POTENCIAL ATIVIDADE
ANTILEISHMANIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno.

**CAMPINA GRANDE
2024**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S586f Silva, Adeilson Pereira da.

Filmes poliméricos de acetato de celulose contendo um derivado espiro-acridínico com potencial atividade antileishmania [manuscrito] / Adeilson Pereira da Silva. - 2024.
42 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS. "

1. Polímeros . 2. AMTAC 06. 3. Curativos poliméricos . 4. Leishmaniose . I. Título

21. ed. CDD 615

ADEILSON PEREIRA DA SILVA

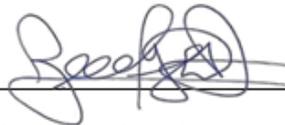
FILMES POLIMÉRICOS DE ACETATO DE CELULOSE CONTENDO UM DERIVADO
ESPIRO-ACRIDÍNICO COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEISHMANIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento do Curso de Bacharelado em
Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba,
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmácia.

Aprovada em: 14 / 06 / 2024.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno (Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Dra. Airla Laana de Medeiros Cavalcanti

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre estar comigo, me dando forças e saúde para superar todos os obstáculos e dificuldades, fazendo dessa forma que os meus objetivos e sonhos sejam alcançados.

Aos meus familiares, por sempre me incentivarem e torcerem pelas minhas conquistas. Em especial, aos meus pais, Inalda Maria e José Paulo, por sempre estarem ao meu lado, se esforçando para proporcionar o melhor para mim. Muito obrigado pelo carinho, amor, apoio e compreensão. Aos meus irmãos, Adeilton e Janete, por toda força e companheirismo, sem vocês esta jornada jamais seria possível. Ao meu avô Benedito (*in memorian*) por todo cuidado e amor, sei que de onde estiver, o senhor está feliz por esse momento.

Ao meu orientador, Bolívar Damasceno, por todas as oportunidades, contribuições e ensinamentos compartilhados. Meu muito obrigado.

A todos que fazem parte do Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos por todo aprendizado.

A cada um que colaborou na realização deste trabalho de pesquisa, contribuindo com sua percepção e conhecimento. Principalmente a Monalisa Lucena, sou imensamente grato por toda a pareceria e ensinamentos repassados.

Ao professor Ricardo Olímpio e seu grupo de pesquisa, por sintetizarem e cederem a molécula AMTAC 06 para os estudos.

A minha turma Farmácia 2019.2, por ter tornado todo esse processo mais leve, em especial, a Aline Dantas, Ester Batista, Ellen Lustosa, Milena Costa e Rodrigo Araújo, que estiveram comigo desde o início do curso, dividindo momentos difíceis e também de alegrias. O companheirismo, o carinho e o incentivo de vocês foram essenciais durante essa caminhada.

A Universidade Estadual da Paraíba, agradeço pelo excelente ensino oferecido. A todos os professores responsáveis pela minha formação profissional, obrigado por todo o conhecimento e experiências transmitidas.

RESUMO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa, não-contagiosa, ocasionada por protozoário do gênero *Leishmania*, que provoca lesões na pele e nas mucosas. No entanto, os tratamentos disponíveis apresentam algumas limitações em relação à administração dos fármacos, alto custo e toxicidade, tornando-se relevante a busca de novas alternativas terapêuticas para auxiliar no tratamento. Assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um filme polimérico de acetato de celulose contendo um derivado espiro-acridínico, o AMTAC 06, que apresenta promissora atividade leishmanicida. Realizou-se o desenvolvimento dos filmes através do método de evaporação de solvente e suas caracterizações microscópicas e físico-químicas, por meio das técnicas de microscopia óptica (MO), microscopia eletrônica de varredura (MEV), resistência ao dobramento, grau de intumescimento (GI), espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e difração de raios-X (DRX). A metodologia adotada permitiu a obtenção de filmes apresentando bons aspectos macroscópicos. As análises de microscopia mostraram que os filmes com AMTAC 06 apresentaram rugosidades mais acentuadas, quando comparado aos filmes sem a incorporação da molécula, indicando a presença de cristais do fármaco dispersos na superfície do filme. Os filmes incorporados com o AMTAC 06 apresentaram-se mais resistentes e com maior poder de intumescimento em relação ao filme sem fármaco. Os espectros de FTIR do filme com a molécula exibiram características mais semelhantes ao espectro do acetato de celulose do que do AMTAC 06. As reflexões cristalinas apresentadas nos difratogramas do filme com o fármaco indicaram diminuição da cristalinidade dos filmes, sugerindo o processo de amorfização com a incorporação do AMTAC 06. Portanto, observou-se que os filmes desenvolvidos apresentaram resultados promissores, evidenciando potencial aplicação no tratamento complementar das lesões apresentadas na LT.

Palavras-chaves: polímeros; AMTAC 06; curativos poliméricos; leishmaniose.

ABSTRACT

Tegumentary leishmaniasis (TL) is an infectious, non-contagious disease, caused by a protozoan of the genus *Leishmania*, which causes lesions on the skin and mucous membranes. However, available treatments have some limitations in relation to drug administration, high cost and toxicity, making it important to search for new therapeutic alternatives to assist in treatment. Thus, the objective of this work was to develop a cellulose acetate polymeric film containing a spiro-acridine derivative, AMTAC 06, which presents promising leishmanicidal activity. The development of the films was carried out using the solvent evaporation method and their microscopic and physicochemical characterizations, using the techniques of optical microscopy (OM), scanning electron microscopy (SEM), bending resistance, degree of swelling (GI), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction (XRD). The methodology adopted allowed the production of films with good macroscopic aspects. Microscopy analyzes showed that films with AMTAC 06 presented more pronounced roughness when compared to films without incorporation of the molecule, indicating the presence of drug crystals dispersed on the surface of the film. The films incorporated with AMTAC 06 were more resistant and had greater swelling power compared to the film without drug. The FTIR spectra of the film with the molecule exhibited characteristics more similar to the spectrum of cellulose acetate than of AMTAC 06. The crystalline reflections presented in the diffractograms of the film with the drug indicated a decrease in the crystallinity of the films, suggesting the amorphization process with the incorporation of AMTAC 06. Therefore, it was observed that the films developed presented promising results, highlighting potential application in the complementary treatment of injuries presented in LT.

Keywords: polymers; AMTAC 06; polymeric dressings; leishmaniasis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química do acetato de celulose.....	15
Figura 2 - Estrutura química da acridina.	17
Figura 3 - Estrutura química do AMTAC 06.....	18
Figura 4 - Ciclo biológico do protozoário Leishmania.	19
Figura 5 - Formas clínicas da leishmaniose tegumentar – (A) cutânea localizada; (B) mucocutânea; (C) cutânea difusa; (D) cutânea disseminada.	21
Figura 6 - Fotografia dos filmes de acetato de celulose sem fármaco (A) e com o fármaco (B).....	28
Figura 7 - Microscopia óptica do FAC (A) e FAMTAC06 (B), com aumento de 1050x e 3500x.	29
Figura 8 - MEV do FAC (A) e do FAMTAC06 (B), com aumento de 2000x.....	30
Figura 9 - Gráfico com os valores do GI (%) do FAC e do FAMTAC06.....	31
Figura 10 - Espectros de FTIR das amostras.....	33
Figura 11 - Difractogramas das amostras.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores do ensaio de resistência ao dobramento.....	31
Tabela 2 - Principais bandas observadas nos espectros de FTIR das amostras.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Acetato de celulose
CERTBIO	Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
DRX	Difratometria de Raios-X
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FAC	Filmes de acetato de celulose
FAMTAC06	Filmes de acetato de celulose com AMTAC 06
FTIR	Espectroscopia infravermelha de transformada de Fourier
GI	Grau de Intumescimento
LC	Leishmaniose Cutânea
LDCPF	Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MO	Microscopia Óptica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase

LISTA DE SIMBOLOS

°C	Graus Celsius
®	Marca Registrada
mg	Miligramas
mm	Milímetro
mL	Mililitro
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	Filmes poliméricos	14
2.2	Acetato de celulose	15
2.3	Acridina e derivados acridínicos	16
2.4	Leishmaniose	18
2.4.1	<i>Leishmaniose tegumentar</i>	20
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivo geral.....	24
3.2	Objetivos específicos.....	24
4	MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1	Material	25
4.2	Métodos	25
4.2.1	<i>Produção dos filmes</i>	25
4.2.2	<i>Microscopia óptica (MO).....</i>	25
4.2.3	<i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	26
4.2.4	<i>Ensaio de resistência ao dobramento</i>	26
4.2.5	<i>Grau de intumescimento (GI)</i>	26
4.2.6	<i>Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) .</i>	27
4.2.7	<i>Difração de raios-X (DRX).....</i>	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1	Desenvolvimento dos filmes	28
5.2	Caracterização morfológica.....	28
5.2.1	<i>Microscopia óptica (MO).....</i>	28
5.2.2	<i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	29
5.3	Caracterização física e físico-química	30
5.3.1	<i>Ensaio de resistência ao dobramento</i>	30
5.3.2	<i>Grau de intumescimento (GI)</i>	31
5.3.4	<i>Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) .</i>	32
5.3.5	<i>Difração de raios-X (DRX).....</i>	34
6	CONCLUSÕES.....	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

Desde a pré-história, o tratamento de lesões cutâneas vem sofrendo adaptações visando melhorar o processo de cicatrização. Na literatura há relatos do uso de plantas, lama, água, mel de abelha e outros materiais encontrados na natureza como uma alternativa para acelerar a recuperação da pele lesionada (Martins, 2013). Nas últimas décadas surgiram inovações para o tratamento de lesões cutâneas, e a indústria farmacêutica vem desenvolvendo novos materiais que apresentem baixo custo e toxicidade e que sejam eficazes. Nesse sentido, os filmes poliméricos mostram-se como uma alternativa promissora (Barros; Lima; Bunhak, 2022).

Os filmes poliméricos permitem melhorar o processo regenerativo, apresentando vantagens como serem mais confortáveis, removidos com mais facilidade se comparado a outros tipos de curativos e ainda possibilitam a incorporação de diferentes ativos (Barros; Lima; Bunhak, 2022). E vários biopolímeros vêm ganhando visibilidade e sendo empregados no desenvolvimento desses curativos poliméricos, entre eles, o acetato de celulose (Villanova; Oréfice; Cunha, 2010).

O acetato de celulose (AC), um dos principais derivados da celulose, é um polímero natural, abundante na natureza, atóxico, amorfo, inodoro e biodegradável (Paganini, 2017). Possui grande relevância comercial, sendo utilizado em diversos setores da indústria, devido a alguns fatores, como facilidade de processamento, inerente tenacidade, baixo custo e capacidade de formação de filmes (Silva; Yoshida; Gonçalves, 2005; Cerqueira *et al.*, 2010).

As doenças negligenciadas são um grupo de doenças infecciosas que prevalecem em regiões subtropicais e tropicais, sobretudo atingindo as populações que vivem sem saneamento básico e em contato estreito com vetores infecciosos, animais domésticos e da pecuária. Dentre as doenças negligenciadas encontra-se a leishmaniose, doença ocasionada por diferentes protozoários intracelulares do gênero *Leishmania* (Almeida, 2018).

A leishmaniose apresenta diferentes manifestações clínicas, sendo a leishmaniose cutânea (LC) ou leishmaniose tegumentar (LT) a mais comum, a qual é transmitida ao homem pela picada das fêmeas de flebotomíneos infectadas. A LT é caracterizada por lesões ulcerosas cutâneas e/ou muco-cutâneas que podem ser únicas, múltiplas, disseminadas ou difusas. É uma das infecções dermatológicas mais importantes, sobretudo pelas dificuldades de tratamento, deformidades e sequelas que pode ocasionar (Figueiredo *et al.*, 2018; Cruz, 2016).

A aplicação parenteral dos antimoniais pentavalentes (N-metil glucamina e o estibogluconato de sódio), a pentamidina e o antifúngico Anfotericina B faz parte da terapia

medicamentosa para o tratamento da leishmaniose cutânea (Santiago; Pita; Guimarães, 2021). Entretanto, os tratamentos atuais mostram-se insatisfatórios devido a algumas limitações em relação à administração dos fármacos, alto custo e toxicidade (Perez *et al.*, 2008).

As dificuldades quanto à administração, duração do tratamento e toxicidade têm estimulado pesquisadores a buscar novas substâncias com ação contra *Leishmania*. Os estudos realizados por Albino (2017) evidenciam que a molécula AMTAC 06, um derivado espiroacridínico, apresenta atividade antileishmania contra duas espécies de *Leishmania*, a *Leishmania infatum* e *Leishmania amazonenses*. Assim, essa molécula se constitui como promissora para incorporação em diferentes formas farmacêuticas, como exemplo de filmes poliméricos.

Tendo em vista tais considerações, a proposta deste trabalho é desenvolver e caracterizar filmes poliméricos de acetato de celulose contendo um derivado espiroacridínico, a molécula AMTAC 06, visando o tratamento complementar da leishmaniose cutânea.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Filmes poliméricos

As formulações convencionais para a administração tópica de medicamentos apresentam algumas limitações, como baixa aderência à pele e baixa permeabilidade (Kathe; Kathpalia, 2017). Dessa forma, o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos gerou interesse no âmbito da ciência farmacêutica. Entre os sistemas de liberação controlada estão os filmes poliméricos, os quais apresentam uma grande versatilidade, podendo ser aplicável a diferentes locais de administração, como a pele, mucosa oral e canal vaginal (Riccio *et al.*, 2022).

Para o tratamento de doenças da pele e feridas, os filmes poliméricos se mostram como satisfatórios, pois consistem em um sistema que permite maior tempo de contato do fármaco com o local específico da pele, prolongando a liberação do medicamento e reduzindo a necessidade de aplicações frequentes, o que melhora os efeitos terapêuticos e garante adesão do paciente (Riccio *et al.*, 2022). Esses filmes também permitem a incorporação de ativos como extratos de plantas, vitaminas e antioxidantes (Barros, Lima; Bunhak, 2022; Silva, 2023).

Os filmes poliméricos consistem em materiais promissores para o desenvolvimento de novos curativos, devido à baixa toxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade e boas propriedades mecânicas (Stoppel *et al.*, 2015; Nunes, 2021). Oferecem vantagens sobre outras formas farmacêuticas, como o aumento da biodisponibilidade de ativos em relação a sistemas que passam por metabolismo de primeira passagem (Wanderley, 2019). E funcionam como substitutos temporários da pele, protegendo como uma barreira física e mecânica, como também podem ser removidos com mais facilidade se comparado com outros tipos de curativos (Junior; Shiota; Chiavacci, 2014).

Esses curativos são estruturas elásticas e flexíveis compostas por polímeros que permitem a troca de O₂ e CO₂, bem como a transmissão de vapor de água por meio da membrana, evitando a desidratação da ferida (Nunes, 2021). Ainda proporcionam a diminuição da área superficial e adesão ao meio lesionado, pois apresentam características mucoadesivas e absorção de fluidos e exsudatos que promovem a diminuição da proliferação microbiana, elevando a qualidade do processo de regeneração e reduzindo riscos de complicações (Hasatsri *et al.*, 2018; Ali *et al.*, 2020).

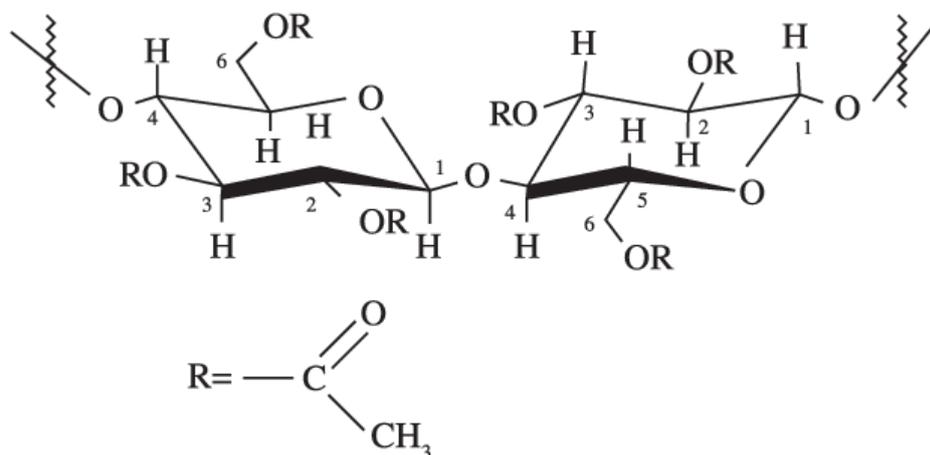
Os filmes podem ser produzidos por vários métodos, como fundição com solvente, evaporação de solvente, extrusão por fusão a quente, eletrofiação e bioimpressão 3D. Além disso, podem ser empregados diferentes polímeros naturais e sintéticos para o seu desenvolvimento, como derivados da celulose, quitosana, poliacetato de vinila (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), goma gelificante e alginato (Riccio *et al.*, 2022). Os polímeros podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros polímeros formadores de filmes (Kathe; Kathpalia, 2017). Entretanto, estudos sugerem que filmes de blendas poliméricas são mais vantajosos que filmes poliméricos composto por apenas um tipo de material (Nunes, 2021).

Além do polímero, do solvente e do fármaco, outros componentes podem ser incluídos nas formulações para melhorar a qualidade do filme e sua eficácia terapêutica, como plastificantes e componentes lipídicos ou indutores de permeação para melhorar a liberação do fármaco do filme e sua permeação através das camadas da pele (Oliveira; Menezes; Tavares, 2020).

2.2 Acetato de celulose

A celulose é um dos polímeros mais abundantes da natureza, tendo o acetato de celulose (Figura 1) como um dos derivados mais importantes. O AC foi preparado pela primeira vez em 1985, pelo químico francês Paul Schutzenberger, entretanto, apenas em 1894, Edward Bevan e Charles Cross foram responsáveis por patentear um método de preparação desse polímero (Santos, 2005).

Figura 1 - Estrutura química do acetato de celulose.



Fonte: Cerqueira *et al.*, 2010.

O AC é obtido pela substituição dos grupos hidroxila das unidades de glicose por grupos acetila. Podendo ser obtido através de uma reação de acetilação, utilizando método heterogêneo ou homogêneo. Nesses métodos utiliza-se a reação da celulose com uma mistura de anidrido acético e ácido acético, tendo o ácido sulfúrico ou perclórico como catalisador. Assim, pode-se produzir materiais com diferentes graus de substituição (GS), o qual pode variar de 0 para a celulose e 3 para um material tri-substituído. O GS é de grande importância, visto que pode afetar a solubilidade em diferentes solventes, a biodegradabilidade e a cristalinidade do polímero (Cerqueira *et al.*, 2010; Assis, 2021).

Este polímero natural é atóxico, amorfo, inodoro e biodegradável (Paganini, 2017). É produzido a partir de polpa celulósica de madeira, linter de algodão e de resíduos agroindustriais, como bagaço de cana-de-açúcar, caroço de manga e palha de feijão, dentre outros. Portanto, a utilização desses resíduos é uma excelente alternativa do ponto de vista ambiental, devido à possibilidade de agregar valor a estes resíduos e remoção do meio ambiente (Costa, 2020).

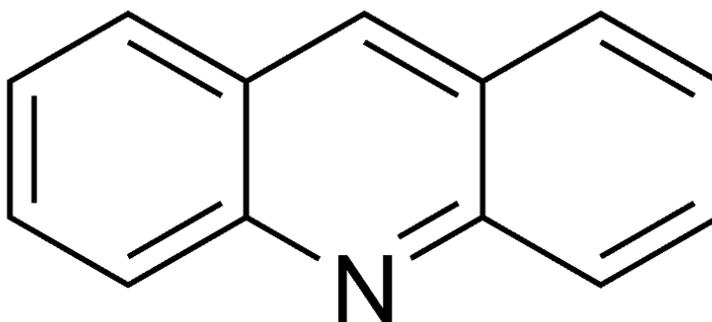
O acetato de celulose é um éster orgânico que apresenta grande relevância econômica e comercial, sendo utilizado em diversos setores da indústria devido a alguns fatores, como facilidade de processamento, inerente tenacidade e baixo custo (Silva; Yoshida; Gonçalves, 2005; Cerqueira *et al.*, 2010). Apresenta uma ampla aplicação em fibras, membranas, plásticos e filmes fotográficos (Brites, 2015). Pode ser utilizado em processos de separação por membranas, como osmose reversa, hemodiálise, nanofiltração e matrizes para liberação controlada de fármacos (Cerqueira *et al.*, 2010).

2.3 Acridina e derivados acridínicos

A química medicinal é uma área baseada na química em união com outras ciências, como a bioquímica, farmacologia, genética, biologia molecular, imunologia, entre outras (Albino, 2017). Essa área engloba processos como a invenção, descobrimento, desenho, identificação, desenvolvimento de compostos biologicamente ativos, interpretação da forma de interação do fármaco com o alvo, construção da sua relação estrutura-atividade e estudo do seu metabolismo (Barreiro; Fraga, 2015). Assim, entre os compostos de interesse para obtenção de novos fármacos, encontram-se as acridinas.

As acridinas foram primeiramente isoladas de frações de alcatrão em 1870 na Alemanha, por Carl Graebe e Heinrich Caro, mas só em 1917 teve seu uso na farmacologia por Ehrlich e Benda que descobriram as propriedades antimicrobianas do núcleo acridina (Melo, 2018). As acridinas (Figura 2) caracterizam-se como estruturas tricíclicas planares com um átomo de nitrogênio em seu anel central com propriedades de aceptor e/ou doador de elétrons (Chen *et al.*, 2014). Esse composto se apresenta naturalmente na forma sólida com fórmula molecular $C_{13}H_9N$, massa molecular de 179,22 g/mol e apresenta ponto de fusão e ebulição de 110°C e 346°C, respectivamente (Lafayette *et al.*, 2013).

Figura 2 - Estrutura química da acridina.



Fonte: adaptado de Albino, 2017.

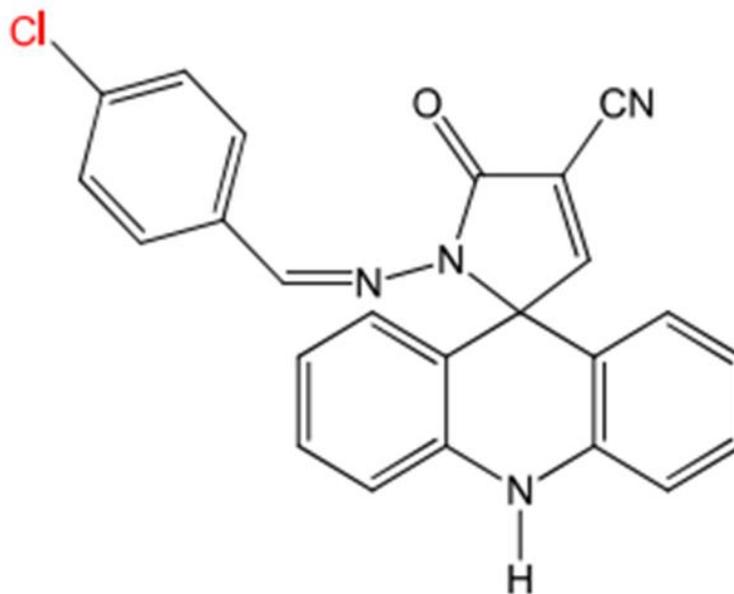
Por meio de modificação química na acridina, seja por introdução de substituintes ou por adição de anéis heterocíclicos, pode-se obter diferentes derivados acridínicos com diferentes atividades para combater vários tipos de doenças (Almeida *et al.*, 2015; Silva, 2018). As acridinas vem estimulando o interesse de diversos pesquisadores, por apresentar um amplo espectro de atividades biológicas, como atividades antimicrobiana, antimalárica, antiviral, antiparkinsoniana e leishmanicida (Pitta, 2012; Sousa, 2019).

Essas atividades estão relacionadas a vários mecanismos de ação, como inibição de topoisomerase, telomerase, proteínas quinases, entre outros. Todavia, a atividade biológica das acridinas tem sido atribuída principalmente à capacidade de intercalação de DNA, mecanismo que ocorre através da inserção dos seus anéis planares entre as bases de DNA (Almeida *et al.*, 2015).

O estudo de Albino (2017) objetivou sintetizar três novos derivados espiro-acridínicos, os quais foram caracterizados físico-quimicamente, estruturalmente e tiveram suas atividades antipromastigotas avaliadas *in vitro*. Assim, os autores evidenciaram que as

moléculas AMTAC 01, AMTAC 06 e AMTAC 07 apresentaram promissoras atividades contra formas promastigotas de duas espécies de *Leishmania* responsáveis por causar manifestações clínicas, a *L. amazonensis* e a *L. infatum*. Entre esses compostos, o AMTAC 06 (Figura 3) apresentou a melhor atividade biológica frente a *L. amazonensis*, devido a prevalência do efeito mesomérico positivo exercido pelo grupamento cloro.

Figura 3 - Estrutura química do AMTAC 06.



Fonte: Albino, 2017.

2.4 Leishmaniose

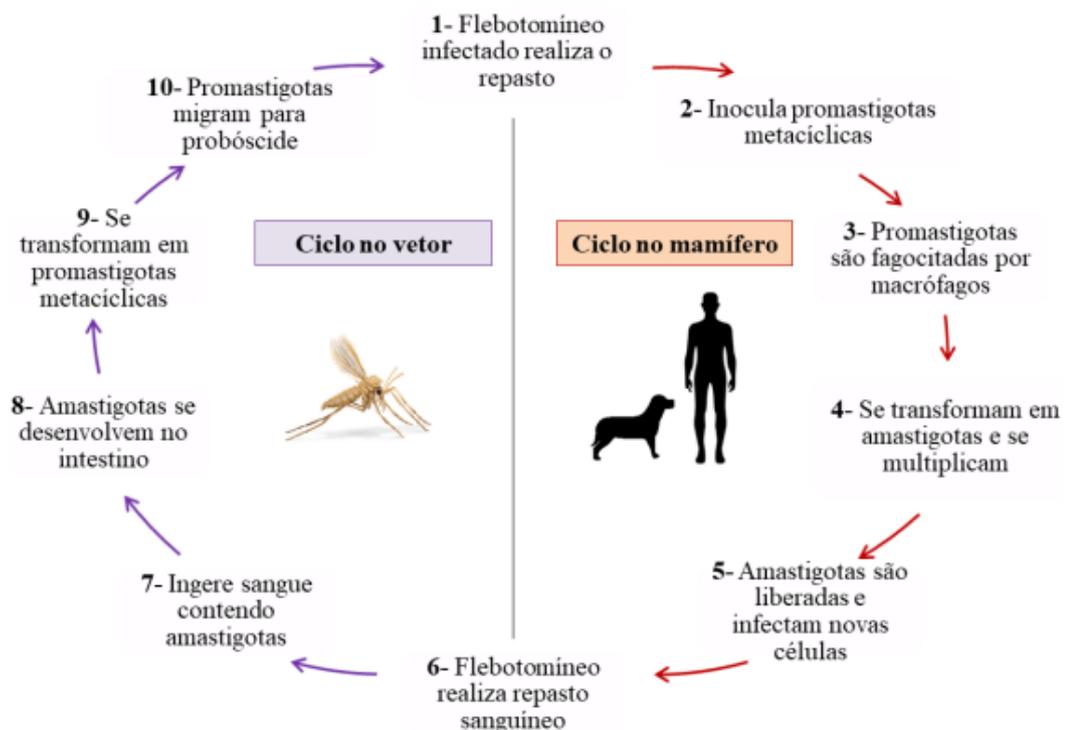
No escopo das doenças negligenciadas, encontram-se as leishmanioses, um grupo de doenças infecto-parasitárias que podem ser causadas por mais de 20 espécies de protozoários intracelulares do gênero *Leishmania*. A transmissão é vetorial, ou seja, esses protozoários são transmitidos através da picada de um flebotomíneo fêmea infectado, pertencentes à Ordem Díptera, Família Phychodidae, Subfamília Phlebotominae, Gênero *Lutzomyia*, sendo popularmente conhecido como mosquito palha ou birigui (Santiago; Pita; Guimaraes, 2021; Junior *et al.*, 2022; 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).

Os parasitas do gênero *Leishmania* são heteroxenos e apresentam em seu ciclo de vida duas formas evolutivas: a promastigota e a amastigota (Figura 4). A forma promastigota é morfologicamente alongada, extracelular, possuem flagelos que garantem motilidade aos parasitos e são encontradas no mosquito, o hospedeiro invertebrado. Já a forma amastigota é arredondada, imóvel, possuem flagelo rudimentar e são encontradas no hospedeiro vertebrado (Santiago *et al.*, 2021; Nascimento, 2023). Os protozoários na forma de promastigota infectam as células fagocitárias e desenvolvem seu ciclo evolutivo passando para a forma de amastigota, que possui capacidade de multiplicação. Em seguida estes parasitos rompem as células do sistema imune e são liberados na corrente sanguínea, podendo infectar outras células (Junior *et al.*, 2022).

Figura 4 - Ciclo biológico do protozoário *Leishmania*.



Fonte: Santana, 2022.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a leishmaniose é considerada uma das doenças negligenciadas mais importantes. Apesar dos esforços que já foram e ainda vêm

sendo implementados para tratar a doença, continua sendo um problema de saúde pública em todo o mundo (Jesus, 2023). No protocolo de erradicação e controle das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), a OMS prevê eliminar a leishmaniose como problema de saúde pública até 2030 (World Health Organization, 2021).

Levando em consideração as múltiplas espécies causadoras da infecção e a complexidade de manifestações clínicas, 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 apresenta uma variedade de manifestações clínicas, o que acaba dificultando o diagnóstico dos diferentes casos desta doença. Dessa forma, o diagnóstico é baseado em critérios que envolvem dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico pode ser feito com base nas características das lesões, no caso da LT. No diagnóstico laboratorial podem ser feitos exames parasitológicos, imunológicos e moleculares. O diagnóstico correto e precoce é de grande relevância, a fim de garantir a implementação do tratamento adequado e almejando prevenir manifestações clínicas mais graves e risco de morte (Dias *et al.*, 2023; Jesus, 2023).

O diagnóstico parasitológico apresenta alta sensibilidade, englobando as microscopias de esfregaços ou aspirados provenientes de biópsia, o exame histopatológico de lesões ou biópsias, além das culturas que podem ser realizadas com o material da biópsia. O diagnóstico molecular é feito para detectar a presença dos parasitas, empregando a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), a qual apresenta alta sensibilidade e especificidade, mas é um exame de alto custo. Entre os testes sorológicos podem ser realizados o ensaio imunoenzimático indireto (ELISA), o ensaio de imunofluorescência indireta e o teste imunocromatográfico. No diagnóstico imunológico, a Intradermorreação de Montenegro pode ser usada para investigar a LT (Soni *et al.*, 2019; Kumari *et al.*, 2021).

2.4.1 *Leishmaniose tegumentar*

A leishmaniose tegumentar (LT) ou leishmaniose cutânea (LC), também conhecida como úlcera de baurú ou ferida brava, é a forma mais comum das leishmanioses, atingindo cerca de 1,5 milhões de pessoas anualmente (Silva, 2023; Santos, 2023). É caracterizada por acometer tecidos cutâneos e mucosos, e compreende principalmente as formas: cutânea

localizada, cutânea disseminada, cutânea difusa e mucocutânea, conforme ilustrada na Figura 5. É considerada uma das doenças de maior impacto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), devido a sua capacidade de produzir deformidades e pelo alto coeficiente de detecção (Burza, 2018).

Figura 5 - Formas clínicas da leishmaniose tegumentar – (A) cutânea localizada; (B) mucocutânea; (C) cutânea difusa; (D) cutânea disseminada.



Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde, 2021.

A LC é uma enfermidade antroponótica e zoonótica, isto é, é capaz de infectar animais e seres humanos. Assim, os parasitos podem ser encontrados em mamíferos silvestres, sinantrópicos e domésticos que servem como reservatório para o agente etiológico (Roque; Jansen, 2014; Lessa, 2023). A transmissão da doença ocorre através da picada do mosquito infectado, que inocula o protozoário na pele do indivíduo. O protozoário se multiplica no interior das células e pode levar à formação de lesões que evoluem de pápulas e nódulos a placas e úlceras, deixando cicatrizes permanentes e deformidades que impactam na autoestima das pessoas (Junior *et al.*, 2020). Geralmente as lesões aparecem em áreas expostas do corpo, como pernas, rosto e braços (Rodrigues *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da doença é complexa e envolve diversos mecanismos. 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).

As lesões ocasionadas podem ser limitadas a uma região específica da pele e mucosa, chamada de LC localizada, porém pode dar origem a várias lesões em uma grande área do corpo, chamada de LC difusa e LC disseminada. Na LC disseminada, infecções bacterianas podem ocorrer, resultando em lesões dolorosas, mais purulentas e inflamadas (Akbari; Oryan; Hatam, 2017; Vasconcelos *et al.*, 2018; Santos, 2023).

O tratamento da LT é prioritariamente medicamentoso, seguindo o esquema de tratamento estabelecido por cada país de acordo com as orientações da OMS. O tratamento atual baseia-se, principalmente, na utilização dos antimoniais pentavalentes, disponíveis na forma de estibogluconato de sódio (Pentosan®) e o antimoniatto de N-metilglucamina (Glucantime®), constituindo como os fármacos de primeira escolha, mas apenas o antimoniatto de meglumina está disponível no Brasil (Santiago *et al.*, 2021; Nascimento, 2023). Outros medicamentos como anfotericina B, pentamidina, miltefosina também são usados, a depender do quadro clínico apresentado (Reimão *et al.*, 2020; Nieva *et al.*, 2021; Amaral *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 e alto custo, o que contribuem significativamente para limitação do uso e o aumento da resistência do parasita, visto que muitos pacientes abandonam a terapia (Wyrepkowski *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a demanda por novos sistemas de liberação de medicamentos tem sido bastante relevante para se estabelecer alternativas terapêuticas mais eficientes, que permitam administrar fármacos com mais segurança e menos efeitos colaterais. Com o avanço da tecnologia, sobretudo com as aplicações da nanotecnologia, inúmeros sistemas vêm sendo desenvolvidos no intuito de melhorar o tratamento da LC (Amaral *et al.*, 2021; Braz *et al.*, 2020).

Assim, na literatura os que mais vem se destacando são os sistemas baseados em nanofibras, micelas poliméricas, suspensões coloidais, emulsões, nanocomplexos, scaffolds, nanocápsula, nanopartículas poliméricas e filmes. As pesquisas científicas estão investindo, principalmente em tratamentos por via tópica, visando reduzir os efeitos colaterais dos

fármacos e ter um tratamento mais seguro para o paciente (Amaral *et al.*, 2021; Coelho *et al.*, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver filmes poliméricos a base de acetato de celulose contendo um derivado espiro-acridínico, o AMTAC 06, visando o tratamento complementar da leishmaniose tegumentar.

3.2 Objetivos específicos

- a. produzir filmes poliméricos a base do acetato de celulose pelo método de evaporação de solvente;
- b. incorporar o derivado espiro-acridínico AMTAC 06 nos filmes poliméricos produzidos;
- c. analisar microscopicamente os filmes por meio da Microscopia Óptica (MO) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV);
- d. caracterizar físico-quimicamente os filmes desenvolvidos empregando as técnicas de resistência ao dobramento, grau de intumescimento, espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e difração de raios-X (DRX).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

- a. acetato de celulose (Sigma-Aldrich[®], San Luis, MO, EUA);
- b. composto AMTAC 06 (sintetizado no Laboratório de Desenvolvimento e Síntese de Fármaco (LDSF) da Universidade Estadual da Paraíba);
- c. acetona (Neon[®], Suzano, SP, Brasil).

4.2 Métodos

4.2.1 *Produção dos filmes*

Os filmes com e sem o AMTAC 06 foram obtidos de acordo com o método de evaporação de solvente. Os filmes de acetato de celulose (FAC) foram produzidos em uma concentração de 1,5% (p/v), no qual o acetato de celulose foi dissolvido em acetona em uma quantidade de 5 mL do produto final, e posteriormente permaneceu sob agitação magnética durante 15 min, para realizar a homogeneização da solução.

Para o desenvolvimento dos filmes incorporados com AMTAC 06 (FAMTAC06), 10 mg do composto foram dissolvidos em 5 mL da solução contendo o acetato de celulose, sob agitação magnética por 15 min, para ocorrer homogeneização total da solução.

Ambas as soluções resultantes (com e sem o AMTAC 06) foram vertidas em placas de Petri e levadas a refrigeração com temperatura entre 2 e 8 °C por um período de 24 h, com o objetivo de evaporar o solvente e ocorrer a formação dos filmes. Os filmes foram desenvolvidos no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização e Produtos Farmacêuticos (LDCPF) da UEPB.

4.2.2 *Microscopia óptica (MO)*

As análises de MO foram realizadas no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Utilizou-se o microscópio óptico digital, modelo KH-1300 de reflexão e transmissão com acessórios 3D e variação de 1050x e 3500x, acoplado a uma estação de análise de

imagens. Dessa forma, as análises consistiram em colocar os FAC e FAMTAC06 no microscópio e analisando na tela de projeção acoplada.

4.2.3 *Microscopia eletrônica de varredura (MEV)*

As análises de MEV foram realizadas no CERTBIO da UFCG. As análises dos aspectos morfológicos foram observadas através do microscópio de bancada, modelo TM 1000 (HITACHI HIGH TECBOLOGIES). Os filmes FAC e FAMTAC06 foram preparados sem recobrimento metálico e observados com um aumento de 2000x e feita a análise das suas imagens.

4.2.4 *Ensaio de resistência ao dobramento*

A análise foi realizada no LDCPF, em triplicata, com o objetivo de obter um valor médio. O teste foi feito de forma manual dobrando repetidamente os filmes no mesmo ponto até que haja um rompimento ou até ser dobrado 300 vezes.

4.2.5 *Grau de intumescimento (GI)*

Os filmes com e sem o AMTAC 06 foram cortados em tamanhos padronizados de 25 mm x 25 mm, posteriormente pesados e individualmente imersos em 20 mL de solução salina a 0,9%, monitorados em temperatura de 24 °C. Os filmes foram retirados do meio aquoso, removido o excesso de água na superfície e pesados em intervalos de 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas. O percentual do GI dos filmes foi calculado de acordo com a Equação 1. A análise foi realizada no LDCPF, em triplicata, a fim de obter um valor médio.

$$GI(\%) = \frac{Mf - Mo}{Mo} \times 100 \quad (1)$$

Onde:

Mf = Peso do filme molhado;

Mo = Peso inicial do filme.

4.2.6 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Esta técnica consiste na identificação de compostos e determinação de estruturas, devido ao fato de que a maioria dos compostos apresenta absorção em regiões de frequência específicas. Os espectros foram obtidos usando um Spectrometer SpectrumTM 400 FT-IR/FT-NIR (Perkin Elmer®, Boston, Massachusetts, EUA) adquiridos com resolução de 4 cm⁻¹, velocidade de varredura de 0,2 cm.s⁻¹.

4.2.7 Difração de raios-X (DRX)

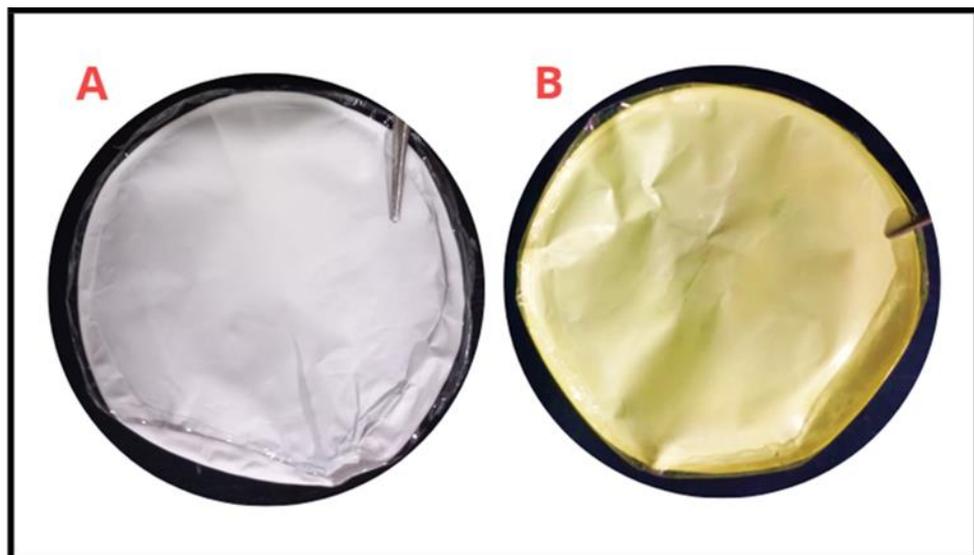
Para a detecção de cristalinidade foram avaliadas as misturas físicas do (AMTAC 06 + acetato de celulose), AMTAC 06, acetato de celulose e os filmes formados (com e sem o fármaco), seguido da realização de comparações entre estes. A cristalinidade das amostras foram analisadas por difração de raios X em um difratômetro XRD-6000 (Shimadzu, Kyoto, Japão) com varredura $0^\circ < 2\theta < 70^\circ$, usando uma fonte de radiação de cobre Cu ($K\alpha_1$) com uma etapa de varredura de 0,02 (2θ) e intervalo de 0,6 s.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Desenvolvimento dos filmes

Os filmes desenvolvidos apresentaram macroscopicamente aspecto homogêneo, evidenciando uma boa distribuição do fármaco, além de apresentar boas propriedades sensoriais para uso tópico, como flexibilidade e elasticidade. Assim, podemos observar que o filme de acetato de celulose (FAC) (Figura 6A) mostrou-se branco, enquanto o filme de acetato de celulose contendo o AMTAC06 (FAMTAC06) (Figura 6B) apresentou coloração amarelada, o que demonstra um indicativo da incorporação do fármaco na matriz polimérica, haja vista que a cor do fármaco em pó assemelhou-se com ao do filme.

Figura 6 - Fotografia dos filmes de acetato de celulose sem fármaco (A) e com o fármaco (B).



Fonte: dados da pesquisa, 2024.

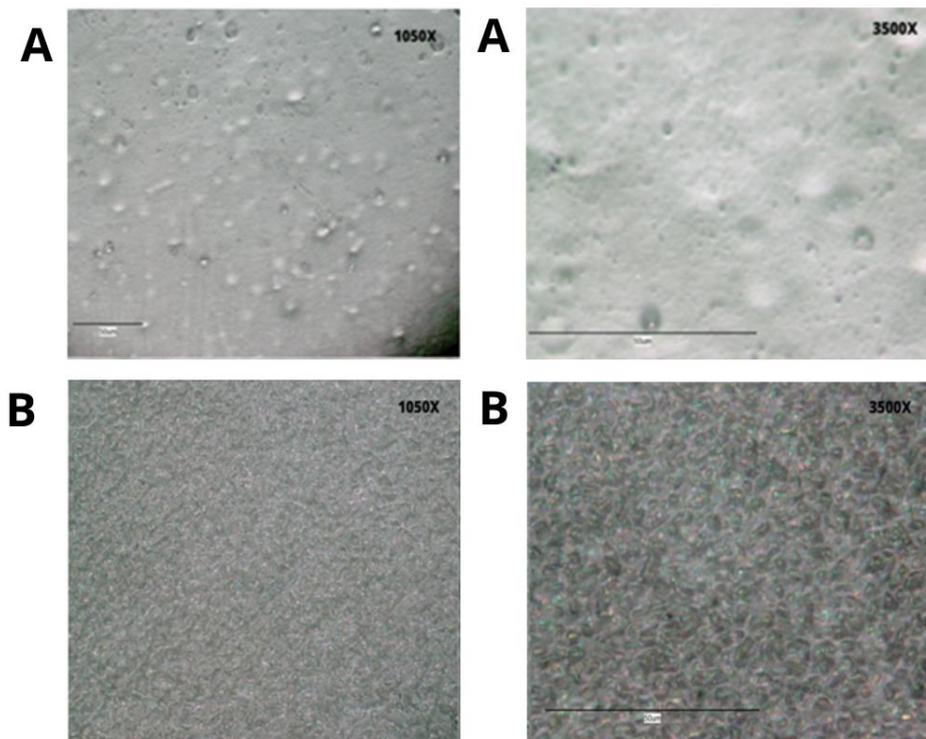
5.2 Caracterização morfológica

5.2.1 Microscopia óptica (MO)

A avaliação microscópica, topográfica e da rugosidade superficial são essenciais para a caracterização da superfície do biomaterial e para entender a biocompatibilidade e as interações no contato com os tecidos (Podany; Stary; Tomicek, 2021). A MO foi realizada

com o intuito de avaliar a estrutura superficial dos filmes, para assim compreender como está o microambiente desses materiais. A micrografia apresentada nos aumentos de 1050x e 3500x (Figura 7A) mostra o filme FAC com a superfície contendo alguns poros arredondados e sem homogeneidade.

Figura 7 - Microscopia óptica do FAC (A) e FAMTAC06 (B), com aumento de 1050x e 3500x.



Fonte: dados da pesquisa, 2024.

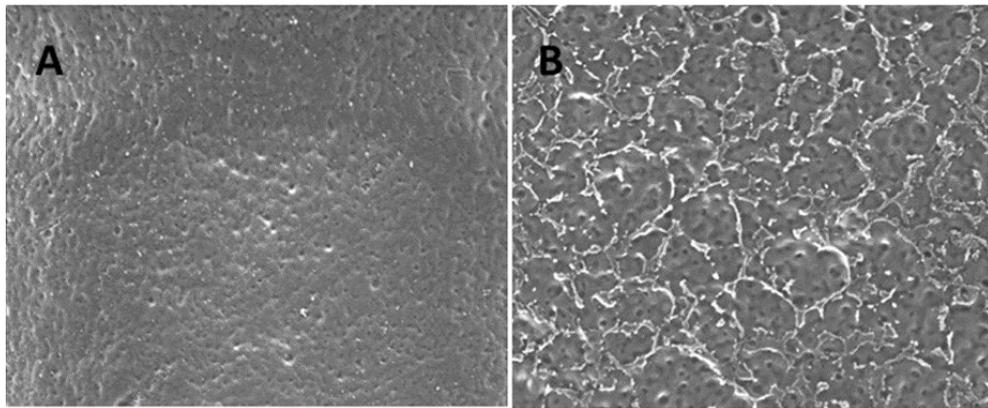
Enquanto na fotomicrografia dos FAMTAC06 também nos aumentos de 1050x e 3500x (Figura 7B), é possível observar alterações morfológicas na superfície, como o surgimento de rugosidades acentuadas, quando comparada aos filmes sem a incorporação do fármaco. Dessa forma, essa rugosidade pode ser indicativa de cristais do AMTAC 06 dispersos por toda a superfície do filme, evidenciando assim a presença do fármaco na matriz polimérica.

5.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise de MEV foi realizada para avaliar as características topográficas e morfológicas dos filmes compostos por acetato de celulose e dos filmes contendo acetato de celulose e o AMTAC 06. A análise da MEV possibilita uma melhor e mais detalhada observação da estrutura superficial para melhor entendimento da estrutura dos filmes.

As análises morfológicas de MEV dos filmes no aumento de 2000x mostraram que, o FAC (Figura 8A) apresentou alguns poros arredondados e sem homogeneidade por toda a superfície. Enquanto os filmes com o fármaco (Figura 8B) revelaram que além da presença de poros arredondados, houve uma mudança na sua estrutura quando comparados com o FAC, evidenciando desta a forma a presença do fármaco no filme, o que corrobora também com os resultados obtidos na análise de microscopia óptica (MO).

Figura 8 - MEV do FAC (A) e do FAMTAC06 (B), com aumento de 2000x.



Fonte: dados da pesquisa, 2024.

5.3 Caracterização física e físico-química

5.3.1 Ensaio de resistência ao dobramento

A análise de resistência ao dobramento consiste em uma técnica rápida e simples que tem como intuito de medir a flexibilidade dos filmes, avaliando a sua consistência. Essa análise tem relevância para avaliar e determinar se a forma farmacêutica originada é confortável e segura para aplicar-se na superfície da ferida (Wanderley, 2019).

Como pode-se observar na Tabela 1, os resultados obtidos no ensaio evidenciaram que os filmes de acetato de celulose se apresentaram mais frágeis quando se comparados com os filmes que com o AMTAC 06, visto que os FAC apresentaram uma média de 283 dobragens,

enquanto os FAMTAC 06 apresentaram uma média de 315 dobragens. Portanto, com a incorporação do AMTAC 06, originou-se um sistema mais resistente e flexível.

Tabela 1 - Valores do ensaio de resistência ao dobramento.

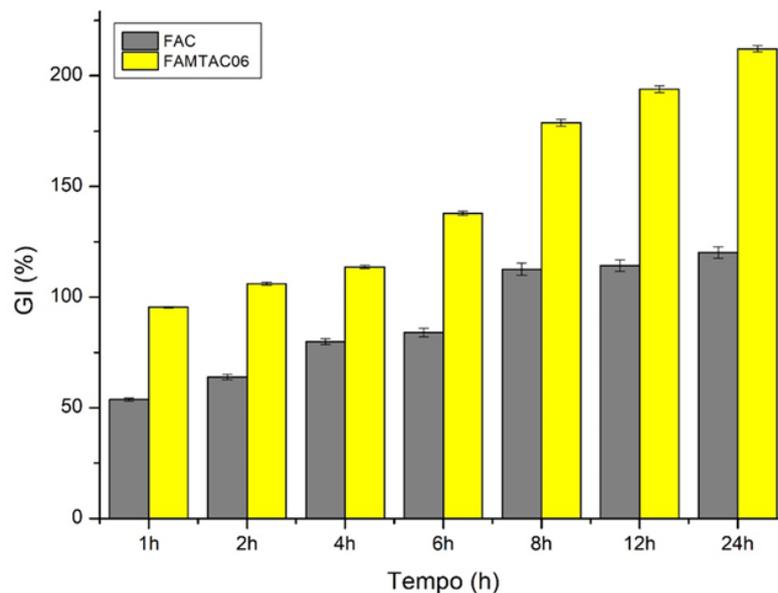
Filme	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Média ± Desvio Padrão
FAC	294	284	273	283 ± 8,60
FAMTAC06	306	325	314	315 ± 7,78

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

5.3.2 Grau de intumescimento (GI)

A Figura 9 apresenta a média do GI dos filmes analisados. Por meio da análise, verificou-se que ambos os filmes (com e sem o AMTAC 06) há um aumento do GI ao longo do tempo. Dessa forma, os filmes com acetato de celulose chegaram a um aumento de massa de 120,17% ao final das 24 h, enquanto os filmes com o AMTAC 06, tiveram um aumento de massa de 212,12%. Portanto, os resultados evidenciaram que o filme com a incorporação da molécula AMTAC 06, apresentou-se uma maior capacidade de absorção de água quando comparado aos filmes com acetato de celulose.

Figura 9 - Gráfico com os valores do GI (%) do FAC e do FAMTAC06.



Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Esses resultados mostram-se positivos, pois é essencial que um curativo seja capaz de absorver fluidos biológicos presentes na lesão cutânea enquanto é aplicado, para assim manter um ambiente úmido na região da lesão. Assim, a capacidade de absorção de água é crucial para a determinação dos componentes usados no desenvolvimento do curativo, a qual é capaz de possibilitar a prevenção de desidratação tecidual e inibir o crescimento de microrganismos (Wanderley, 2019).

Nesse contexto, esses resultados sugerem que a incorporação do AMTAC 06 contribuiu para o aumento da capacidade de absorção de água, o que conseqüentemente torna-se um material atrativo para o desenvolvimento de curativos, visto que é importante que estes venham a absorver fluidos biológicos.

5.3.4 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

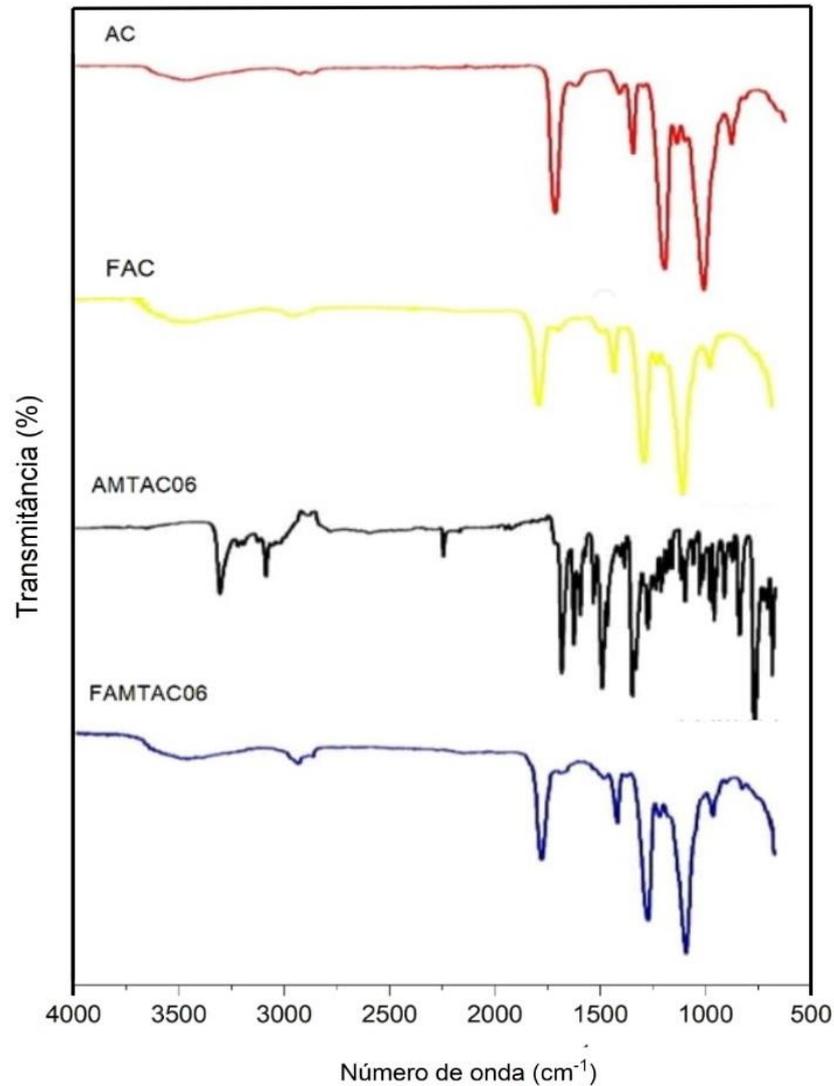
A Figura 10 e a Tabela 2 mostram os resultados das principais bandas observadas nos espectros de FTIR dos componentes estudados. Na amostra do AC, em aproximadamente 3493 cm^{-1} é possível observar bandas de baixa intensidade características de estiramentos O-H das unidades monoméricas do acetato de celulose. Em aproximadamente 2914 cm^{-1} é possível visualizar um pico de absorção característicos de C-H, bem como em 1741 cm^{-1} visualizam-se bandas de C=O representando a carbonila de éster do acetato de celulose. As absorções apresentadas em 1435 cm^{-1} estão relacionadas a ligação simétrica CH_2 e as absorções em 1365 cm^{-1} relacionam-se à ligação assimétrica CH_3 , evidenciando a presença do polímero acetilado. Por último, as bandas de 1036 cm^{-1} e 899 cm^{-1} estão atribuídas à ligação C-O da cadeia celulósica e ao estiramento da ligação glicosídica entre as unidades de glicose constituintes da celobiose.

O espectro para o AMTAC 06 apresenta em 3310 cm^{-1} bandas de estiramento N-H que pode ser referente ao grupo presente no anel central do anel acridínico. As bandas em 2979 cm^{-1} podem ser atribuídas aos estiramentos de ligações C-H simétrico e assimétrico dos grupos metila e metileno. Na porção do espectro que corresponde a região de 1673 cm^{-1} observam-se bandas que correspondem à deformação axial de C=O de amida. Em 1616 cm^{-1} e 1479 cm^{-1} notam-se bandas referentes aos estiramentos C=N e C=C. Por fim, as bandas em 751 cm^{-1} podem ser relacionadas ao haleto de arila.

Analisando o perfil espectral das amostras dos filmes, percebe-se que estas são semelhantes às amostras do acetato de celulose. Assim, o perfil dos espectros do FAC se manteve semelhante ao do AC, com apenas diminuição das intensidades das bandas.

Ademais, o espectro do FAMTAC06 apresentou características mais semelhantes ao espectro do AC do que ao do AMTAC 06, condição que pode ser justificada pela proporção usada no desenvolvimento dos filmes terem concentrações mais elevadas do polímero em relação à molécula.

Figura 10 - Espectros de FTIR das amostras.



Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Tabela 2 - Principais bandas observadas nos espectros de FTIR das amostras.

Amostras	O-H	N-H	C-H	C=O	C=C	H-O-H	Aromático
AC	3493	3493	2914	1741	1465	899	-

AMTAC06	-	3310	2979	1673	1479	-	751
FAC	3323	3323	2876	1655	1501	884	-
FAMTAC06	3272	3272	2904	1614	1542	836	659

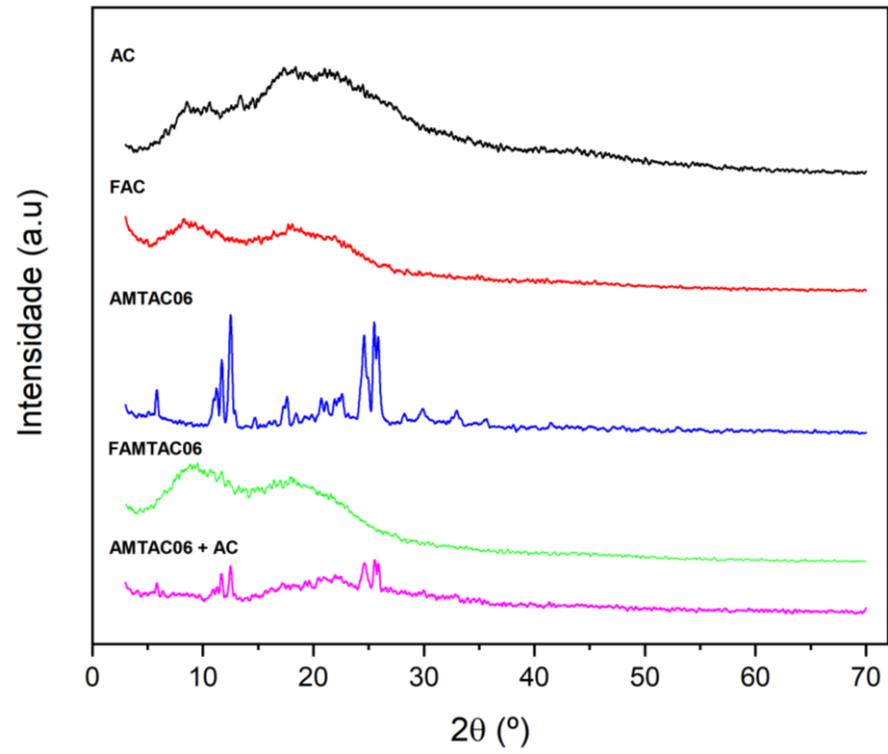
Fonte: dados da pesquisa, 2024.

As amostras analisadas evidenciaram que não ocorreu a presença de novas bandas ou alargamentos das mesmas pela mistura dos componentes, alterações que, se presentes, indicariam incompatibilidade química (Silva, 2019). Assim, pode-se evidenciar a compatibilidade entre o acetato de celulose e o AMTAC 06.

5.3.5 Difração de raios-X (DRX)

A Figura 11 apresenta os difratogramas das amostras analisadas. O AC exibiu reflexões em 8,36°, 10°, 13,28°, 17,56° 22,08°, sendo as regiões de 8,36° e 17,56° que correspondem às regiões ordenadas e menos ordenadas do polímero (Raicopol *et al.*, 2019). Para a amostra do FAC, foram observadas difrações semelhantes ao polímero isolado, porém com uma diminuição na intensidade dos picos de difração, havendo um aumento no halo formado. Essa característica indica uma amorfização da estrutura que pode ocorrer pelas longas distâncias interatômicas das ligações glicosídicas que ligam os monômeros do polímero, impossibilitando um ordenamento cristalino, gerando uma estrutura aleatória (Assis *et al.*, 2021).

O AMTAC 06 exibiu reflexões cristalinas em 4,98°, 5,84°, 10,94°, 11,28°, 11,68°, 12,54°, 17,64°, 22,58°, 24,58°, 25,86°. Enquanto no difratograma do FAMTAC06 observa-se uma diminuição das reflexões cristalinas quando comparado ao fármaco isolado e o aparecimento de dois halos em 8,04°, 17,98°. O surgimento desses halos pode ser explicado pela incorporação da molécula nos filmes, demonstrando assim, uma amorfização da mesma no FAMTAC06. A mistura física do AC com o AMTAC 06 apresentou características semelhantes ao fármaco isolado, porém com diminuição da intensidade das reflexões.

Figura 11 - Difratoogramas das amostras.

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

6 CONCLUSÕES

Tendo em vista os resultados obtidos, é possível perceber que a metodologia adotada foi adequada para o desenvolvimento dos filmes com e sem o AMTAC 06, visto que se obteve filmes com bons aspectos macroscópicos. Por meio das análises realizadas observou-se que os filmes com a molécula AMTAC 06 apresentou resultados mais satisfatórios no ensaio de resistência ao dobramento e grau de intumescimento, quando se comparado aos filmes sem a incorporação da molécula. Através dos ensaios de microscopia verificou-se que os filmes com o AMTAC 06 se caracterizaram pela presença de uma rugosidade acentuada, podendo ser indicativas de cristais da molécula dispersos na superfície do filme, o que evidencia uma boa distribuição do fármaco na matriz polimérica. Com o auxílio da técnica de DRX foi possível evidenciar que a combinação do acetato de celulose com o AMTAC 06 não apresentou incompatibilidade. Portanto, observou-se que os filmes desenvolvidos apresentaram resultados promissores, evidenciando grande potencial para o tratamento complementar das lesões apresentadas na leishmaniose tegumentar, tornando-se dessa forma como uma proposta terapêutica inédita no mercado.

REFERÊNCIAS

- AKBARI, M.; ORYAN, A.; HATAM, G. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A Review. **Acta Tropica**, v. 172, p. 86–90, 2017.
- ALBINO, S. L. **Desenvolvimento e avaliação preliminar de novos derivados espiro-acridínicos com potencial atividade antileishmania**. 2017. 70f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2017.
- ALI, M. *et al.* Physico-chemical based mechanistic insight into surfactant modulated sodium Carboxymethylcellulose film for skin tissue regeneration applications. **Journal of Polymer Research**, v. 27, p. 1-11, 2020.
- ALMEIDA, F. S. **Estudo in silico com possíveis alvos terapêuticos e in vitro anti leishmania de resultados espiro-acridínicos**. 2018. 117f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2018.
- ALMEIDA, S. M. V. *et al.* Synthesis, DNA binding, and antiproliferative activity of novel acridine-thiosemicarbazone derivatives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 6, p. 13023-13042, 2015.
- AMARAL, I. M. M. *et al.* Recentes avanços nos sistemas poliméricos aplicados no tratamento de leishmaniose cutânea. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 4, p. 1146-1175, 2021.
- ASSIS, R. Q. **Filmes ativos à base de acetato de celulose com adição de licopeno, norbixina ou zeaxantina**. 2021. 122f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.
- BARROS, C. F.; LIMA, I. A.; BUNHAK, E. J. Filmes poliméricos no manejo de feridas: uma revisão. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 6, 2022.
- BRITES, M. M. **Desenvolvimento de membranas de nanofibras a base de acetato de celulose do bagaço de cana-de-açúcar produzidas por eletrofiação para a incorporação de enzimas**. 2015. 114f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Têxtil e Moda, Escola de Artes, Ciências e Humanidades) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
- BURZA, S. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, p. 951-970, 2018.
- 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.
- CASTRO, P. A. A. **Especetroscopia de absorção no infravermelho em pele queimada: avaliação de potenciais biomarcadores para o reparo tecidual**. 2018. 56f. Dissertação (Mestrado em de Tecnologia Nuclear – Materiais) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, SP, 2018.

CERQUEIRA, D. A. *et al.* Caracterização de acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por ¹H-RMN. **Polímeros**, v. 20, p. 85-91, 2010.

CESAR, P. H. S. **Desenvolvimento e caracterização de um curativo biopolimérico contendo produtos naturais**. 2019. 126 p. Tese (Doutorado em Agroquímica) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2019.

CHEN, X. *et al.* Synthesis and Characterization of Oxadisilole-Fused 9-Aminoacridines and 12-Aminobenzo[b]acridines. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 4170-4178, 2014.

COSTA, L. M. F. *et al.* Mapeamento tecnológico do emprego de resíduos agroindustriais na produção de acetato de celulose. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 12, n. 2, 2020.

CRUZ, G. S. **Leishmaniose tegumentar americana: aspectos clínicos, epidemiológicos e influência de fatores predisponentes**. 2016. 20f. Monografia (Graduação de Enfermagem) - Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Acarape, 2016.

DIAS, D. S. *et al.* rMELEISH: A Novel Recombinant Multi-epitope-Based Protein Applied to the Serodiagnosis of Both Canine and Human Visceral Leishmaniasis. **Pathogens**, v. 12, n. 2, p. 302, 2023.

FIGUEIREDO, V. S. F. *et al.* Levantamento epidemiológico de leishmaniose tegumentar e visceral no município de Monte Claros -MG de 2012 a 2016. **Revista Bionorte**, v. 7, n. 2, 2018.

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.

HASATSRI, S. *et al.* Comparison of the morphological and physical properties of different absorbent wound dressings. **Dermatology Research and Practice**, v. 2018, 2018.

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.

JUNIOR, J. A. O.; SHIOTA, L.; CHIAVACCI, L. A. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. **Matéria**, v. 19, p. 24-32, 2014.

JÚNIOR, M. C. L. *et al.* Folhas de artemisia annua l.(asterolacea) com atividade antileishmania no tratamento da leishmaniose tegumentar em humanos: Artemisia annua l.(asterolacea) leaves with antileishmanial activity in the treatment of tegumentary

leishmaniasis in humans. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 12, p. 77764-77784, 2022.

JUNIOR, S. V. S. *et al.* Qualidade de vida relacionada à saúde de pessoas com Leishmaniose Tegumentar Americana. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 22, P. 1-11, 2020.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 6, p. 487-497, 2017.

KUMARI, D. *et al.* Advancement in leishmaniasis diagnosis and therapeutics: An update. **European Journal of Pharmacology**, v. 910, p. 174436, 2021.

LAFAYETTE, E. Al. *et al.* Synthesis, DNA binding and topoisomerase I inhibition activity of thiazacridine and imidazacridine derivatives. **Molecules**, v. 18, n. 12, p. 15035-15050, 2013.

LESSA, L. D. G. **Incidência Epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar no Município de Jaboatão dos Guararapes, entre 2018-2022**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

MARTINS, T. **Síntese e caracterização de hidrogéis de quitosana quimicamente reticulados para aplicação potencial no tratamento tópico de lesões cutâneas**. 2018. 89f. Dissertação (Mestre em Engenharia de Materiais). Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas, Belo Horizonte, 2013.

MELO, C. O. **Nanopartículas de PLA contendo derivado espiro-acridínico com atividade anticancerígena**. 2018. 84f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2018.

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.

NUNES, J. S. **Caracterização físico-química de biofilmes poliméricos contendo b-lapachona encapsulada em lipossomas**. 2021. 81F. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.

OLIVEIRA, F. F. D.; MENEZES, L. R.; TAVARES, M. I. B. Film-forming systems in topically administered pharmaceutical formulations. **Materials Sciences and Applications**, v. 11, n. 08, p. 576, 2020.

PAGANINI, C. C. *et al.* **Ação antimicrobiana de filme ativo incorporado com óleo essencial de orégano no crescimento de *Weissella viridescens* e *Pseudomonas fluorescens***. 2017. 84f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Engenharia de Alimentos). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

- PEREZ, J. M. *et al.* Compostos anticancerígenos como drogas leishmanicidas: desafios em quimioterapia e perspectivas futuras. **Química Medicinal Atual**, v. 15, n. 5, pág. 433-439, 2008.
- PITTA, M. G. D. **Novos Agentes Tiazacridínicos com Propriedades Anticâncer**. 2012. 192 f. Tese (Doutorado em Inovação terapêutica) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.
- PODANY, J.; STARY, V.; TOMICEK, J. 3D Surface Roughness Characteristics for Biological Applications. **Manufacturing Technology**, v. 21, n. 6, p. 836–841, 2021.
- PORTELA, Li. C. P. N. **Caracterização e avaliação do potencial cicatrizante de filmes à base de polímeros obtidos de resíduos do processamento do pescado**. 2020. 114f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.
- RAICOPOL, M. D. *et al.* Cellulose acetate/layered double hydroxide adsorptive membranes for efficient removal of pharmaceutical environmental contaminants. **Carbohydrate Polymers**, v. 214, n. 1, p. 204–212, 2019.
- REIMÃO, J. Q. *et al.* Laboratory diagnosis of cutaneous and visceral leishmaniasis: current and future methods. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1632, 2020.
- RICCIO, B. V. F. *et al.* Exploiting Polymeric Films as a Multipurpose Drug Delivery System: a Review. **AAPS PharmSciTech**, v. 23, n. 7, p. 269, 2022.
- RODRIGUES, L. F. *et al.* Leishmaniose Tegumentar Americana: características clínicas e epidemiológicas em uma região endêmica do Estado do Pará, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, 2021.
- ROQUE, A. L. R.; JANSEN, A. M. Wild and synanthropic reservoirs of Leishmania species in the Americas. **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**, v. 3, n. 3, p. 251–262, dez. 2014.
- SANTANA, T. S. **Efeito da infecção por Leishmania amazonensis nos parâmetros reológicos e na função vascular em animais BALB/C**. 2022. 48 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso, Barra do Garças, 2022.
- 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, S. F. **Análise de filmes poliméricos densos de AcC/PHAmcl por técnicas de DSC, DMA, XPS, Ângulo de Contato e AFM**. 2005. 70 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Física) - Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.
- 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, C. A. S.; YOSHIDA, I. V. P.; GONÇALVES, M. C. Modificação do acetato de celulose com polissiloxanos: propriedades e morfologia. **8º Congresso Brasileiro de Polímeros**. p. 684-685, 2005.

SILVA, J. G. M. **Leishmaniose tegumentar americana: Situação epidemiológica no Brasil**. 2023. 37f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2023.

SILVA, J. M. **Planejamento e desenvolvimento de novos derivados acridínicos, quinolínicos, indólicos e piridínicos com potencial atividade antitumoral**. 2018. 211f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química - PPGQ) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2018.

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, W. C. **Desenvolvimento e caracterização físico-química de membranas de quitosana-naproxeno**. 2019. 31f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019.

SIQUEIRA, S. **Bioestimuladores de colágeno e seus benefícios contra os sinais do envelhecimento facial**. 2022. 16f. Monografia (Especialização em Harmonização Orofacial) - Faculdade Sete Lagoas, São Paulo, 2022.

SONI, V. Chapter 8 - Novel Therapeutic Approaches for the Treatment of Leishmaniasis. **Biomaterials and Bionanotechnology**, p. 263-300, 2019.

SOUSA, G. L. S. **Síntese e avaliação do potencial antitumoral de novos derivados tiossemicarbazônicos-acridínicos**. 2019. 240f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química - PPGQ) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019.

STOPPEL, W. L.; GHEZZI, C. E.; MCNAMARA, S. L.; BLACK III, L. D.; KAPLAN, D. L. Clinical applications of naturally derived biopolymer-based scaffolds for regenerative medicine. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 43, n. 3, p. 657-680, 2015.

VASCONCELOS, J. M. *et al.* American integumentary leishmaniasis: epidemiological profile, diagnosis and treatment. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 3, 2018.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v. 20, p. 51- 64, 2010.

WANDERLEY, D. M. S. **Filmes poliméricos de quitosana com um derivado n-acilidrazônico para tratar lesões cutâneas**. 2019. 95f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. Geneva:

World Health Organization, 2021. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1277958/retrieve>. Acesso em 20 dez. 2023.

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.