



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MONALISA FERREIRA DE LUCENA

FILMES POLIMÉRICOS DE ACETATO DE CELULOSE CONTENDO O
DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO AMTAC 06

CAMPINA GRANDE

2022

MONALISA FERREIRA DE LUCENA

**FILMES POLIMÉRICOS DE ACETATO DE CELULOSE CONTENDO
DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO AMTAC 06**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. Bolívar Ponciano
Goulart de Lima Damasceno

CAMPINA GRANDE

2022

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.

L935f Lucena, Monalisa Ferreira de.
Filmes poliméricos de acetato de celulose contendo o derivado espiro-acridínico AMTAC 06 [manuscrito] / Monalisa Ferreira de Lucena. - 2022.
77 p. : il. colorido.

Digitado.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.
"Orientação : Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Departamento de Farmácia - CCBS."
1. Biopolímeros. 2. AMTAC . 3. Lesões cutâneas. 4. Leishmaniose tegumentar. I. Título

21. ed. CDD 616.936 4

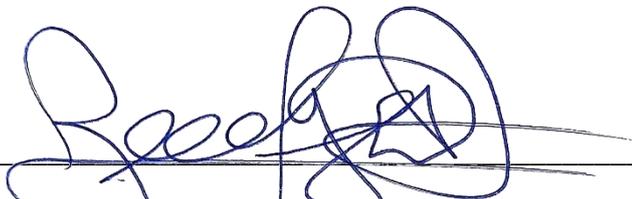
MONALISA FERREIRA DE LUCENA

**FILMES POLIMÉRICOS DE ACETATO DE CELULOSE CONTENDO
DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO AMTAC 06**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para obtenção do título de mestre.

Aprovada em: 30/09/2022

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
Orientador



Prof. Dr. Paulo César Dantas da Silva
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
Avaliador interno



Profa. Dra. Alexsandra Conceição Apolinário
Universidade de São Paulo (USP)
Avaliador Interno

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar comigo, ter me sustentado dia após dia e por ter me proporcionado essa formação.

Aos meus pais, Célio Lucena Barbosa e Veralúcia Ferreira Barbosa, que mesmo não entendendo muito bem o que é a vida acadêmica sempre soube que era o melhor para mim. Obrigada pelo apoio e amor que sempre recebi.

Aos meus irmãos, Danilo Lucena e Milena Lucena, e também ao meu cunhado Gerferson Lima, pelos momentos de diversão e alívio para que eu pudesse continuar e concluir.

Ao meu esposo, Thiago Morais por me apoiar com todo seu amor e sempre me incentivar a não desistir.

A minha amiga Maylla Correia, que está comigo desde o ensino fundamental, pessoa com quem sempre posso desabafar e contar os momentos de dificuldade e de vitórias na minha vida.

Ao meu orientador Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno por ter acreditado na minha capacidade para desenvolver este projeto e pelo ensinamento transmitido, que foi de grande importância para minha formação.

A todos que fazem parte do Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), por me ajudarem e repassarem conhecimentos valiosos. Em especial meus amigos de jornada, Wesley Castro e Lívia Carvalho, por me ajudar sempre que precisei e a conquistar esse título. Sem vocês a caminhada seria muito mais árdua.

Ao meu IC, Adeilson Pereira, que pude compartilhar um pouco do meu conhecimento. Obrigada por dividir as angústias, anseios e vitórias de cada experimento realizado. Espero que tenha sido apenas o começo para uma brilhante vida de pesquisador que você tem pela frente.

A instituição UEPB, aos laboratórios parceiros e a CAPES pela contribuição para que este projeto fosse concluído.

RESUMO

Os filmes poliméricos são sistemas de liberação de fármacos utilizados na pele no qual o fármaco é solubilizado no agente formador do filme e liberado de forma gradativa. O objetivo do trabalho é desenvolver um filme polimérico a base de acetato de celulose contendo um derivado espiro-acridínico AMTAC 06, que apresenta atividades promissoras leishmanicida, visando o tratamento auxiliar da leishmaniose tegumentar. A produção dos filmes com e sem a incorporação do AMTAC 06 foi feita pela técnica de *casting*, que consiste na evaporação do solvente e posterior caracterização utilizando as técnicas de Resistência ao Dobramento, Grau de intumescimento, molhabilidade por ângulo de contato, microscopia óptica (MO), microscopia eletrônica de varredura (MEV); espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FITR); difração de raios-X (DRX); análise termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA). Os resultados obtidos demonstram que os filmes formados com o AMTAC 06 são resistentes e apresentam poder de intumescimento e comportamento hidrofílico, características importantes para um curativo poder absorver fluídos das lesões, acelerando o processo de cicatrização. As análises de MO e MEV demonstraram o surgimento de rugosidades acentuadas, quando comparada aos filmes sem a incorporação do AMTAC 06, podendo ser indicativo de cristais dispersos por toda a superfície do filme, evidenciando assim a presença dele no filme. O FTIR expressou os principais grupos funcionais das amostras avaliadas, indicando que houve a incorporação do AMTAC 06. O DRX indicou a diminuição na intensidade dos picos de reflexões cristalinas, havendo um aumento no halo formado, mostrando assim o processo de amorfização com a incorporação do AMTAC 06 no filme. O TG/DTG e DTA permitiu uma análise dos componentes da formulação isolados e incorporados nos filmes, indicando que não houve interações. Desta forma, os resultados obtidos a partir das técnicas utilizadas para as caracterizações dos filmes, mostram-se promissores para o desenvolvimento destes curativos como uma proposta de tratamento complementar tópico relacionados as lesões cutâneas apresentadas na LT.

Palavras-chave: biopolímeros; AMTAC 06; lesões cutâneas; leishmaniose tegumentar.

ABSTRACT

Polymeric films are drug delivery systems used on the skin in which the drug is solubilized in the film-forming agent and released gradually. The objective of this work is to develop a polymeric film based on cellulose acetate containing a spiro-acridinic derivative AMTAC 06, which has promising leishmanicidal activities, aiming at the auxiliary treatment of cutaneous leishmaniasis. The production of the films with and without the incorporation of AMTAC 06 was carried out by the casting technique, which consists of the evaporation of the solvent and subsequent characterization using the techniques of Bending Strength, Degree of swelling, wettability by contact angle, optical microscopy (OM), scanning electron microscopy (SEM); spectroscopy in the infrared region with Fourier transform (FITR); X-ray diffraction (XRD); thermogravimetric analysis (TG) and differential thermal analysis (DTA). The results obtained show that the films formed with AMTAC 06 are resistant and have swelling power and hydrophilic behavior, important characteristics for a dressing to absorb fluids from injuries, accelerating the healing process. The MO and SEM analyzes showed the appearance of accentuated roughness, when compared to the films without the incorporation of AMTAC 06, which may be indicative of crystals dispersed throughout the surface of the film, thus evidencing its presence in the film. The FTIR expressed the main functional groups of the evaluated samples, indicating that there was the incorporation of AMTAC 06. The XRD indicated a decrease in the intensity of the crystalline reflection peaks, with an increase in the halo formed, thus showing the amorphization process with the incorporation of the AMTAC 06 in the movie. TG/DTG and DTA allowed an analysis of the formulation components isolated and incorporated in the films, indicating that there were no interactions. In this way, the results obtained from the techniques used for the characterization of the films, are promising for the development of these dressings as a proposal for a complementary topical treatment related to the skin lesions presented in TL.

Keywords: biopolymers. AMTAC 06; skin lesions; cutaneous leishmaniasis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura da pele.....	14
Figura 2 -	Estratos da epiderme.....	15
Figura 3 -	Fases da cicatrização.....	18
Figura 4 -	Reação de acetilação da celulose.....	26
Figura 5 -	Ciclo de vida do parasita da leishmaniose.....	30
Figura 6 -	Estrutura química da acridina.....	34
Figura 7 -	Estrutura química do AMTAC 06.....	35
Figura 8 -	FAC (A) e FAMTAC06 (B).....	44
Figura 9 -	Gráfico com os valores referente ao GI (%) dos filmes.....	45
Figura 10 -	Gotas formadas no FAC (A) e FAMTAC06 (B).....	46
Figura 11 -	MO do FAC (A) e do AMTAC06 (B) com aumento de 1050X e 3500X.....	47
Figura 12 -	MEV do FAC (A) e FAMTAC06 (B) com aumento de 2000X.....	48
Figura 13 -	Espectro de FTIR do acetato de celulose (AC), AMTAC 06, filme de acetato de celulose (FAC) e filme contendo o AMTAC06 (FAMTAC06)	49
Figura 14 -	Difratograma da mistura física (AMTAC + AC), AMTAC06, acetato de celulose (AC), filme de acetato de celulose (AC) e filme contendo AMTAC06 (FAMTAC06)	51
Figura 15 -	Curvas de TG/DTG do acetato de celulose (AC), AMTAC06, filme de acetato de celulose (AC), filme contendo AMTAC06 (FAMTAC06) e mistura física (AC + AMTAC06)	53
Figura 16 -	Curvas de DTA do acetato de celulose (AC), AMTAC06, filme de acetato de celulose (AC), filme contendo AMTAC06 (FAMTAC06) e mistura física (AC + AMTAC06)	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais bandas de observadas nos espectros de FTIR das amostras.....	28
Tabela 2 – Resultados de DTA e TG das amostras.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Acetato de celulose
CERTBIO	Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste
DRX	Difratometria de Raios-X
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTN	Doenças Tropicais Neglicênciadas
FAC	Filmes de acetato de celulose
FAMTAC06	Filmes de acetato de celulose + AMTAC 06
FP	Filmes poliméricos
FTIR	Espectroscopia infravermelha de transformada de Fourier
GI	Grau de Intumescimento
GS	Grau de Substituição
IC ₅₀	Concentração inibitória mínima de 50%
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
LACOM	Laboratório de Combustíveis e Materiais
LC	Leishmaniose Cutânea
LDCPF	Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos
LCM	Leishmaniose Mucocutânea
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MO	Microscopia Óptica
PKDL	Leishmaniose dérmica pós-calazar
TG/DTG	Análise Termogravimetria e sua derivada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. Pele	13
2.1.1 Epiderme	14
2.1.2 Derme.....	16
2.1.3 Hipoderme	16
2.2. Lesões cutâneas	17
2.3 Curativos	21
2.4 Biopolímeros	24
2.5 Acetato de celulose.....	25
2.6 Filmes poliméricos	28
2.7 Leishmaniose	29
2.7.1 Leishmaniose tegumentar.....	31
2.8 Derivados acridínicos no tratamento da leishmaniose.....	33
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivos geral	36
3.2 Objetivos específicos.....	36
4 ARTIGO A SER SUBMETIDO NO JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY.....	37
6 CONCLUSÕES.....	63
REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

Os filmes poliméricos são preparados a partir de polímeros e solventes, com adição facultativa de plastificantes que apresentam vantagens no processo de cicatrização (REIS, 2019). Polímeros são macromoléculas formadas a partir da repetição de subunidades menores, denominadas monômeros e podem ser formados por mais de um tipo de monômero chamado de copolímeros. Estes são empregados como excipientes farmacêuticos para a formulação de cosméticos e medicamentos de liberação convencional e de liberação modificada (SILVA, 2016; KATHE; KATHPALIA, 2017; NOVAES, 2018).

Existem os filmes poliméricos produzidos a partir de materiais naturais como os biopolímeros. Estes apresentam maiores vantagens no tratamento das lesões cutâneas pois podem ser removidos mais facilmente, tornando-se mais confortável e mais funcional (KOVALCZUK, 2017; HOSSEINI; NABID, 2020).

O uso de biopolímeros para a elaboração dos filmes polímeros estão como uma das melhores alternativas para a indústria farmacêutica, visto que os mesmos são biodegradáveis e agregam valor ao produto final (SIVAKANTHAN et al., 2020; BRUMBERG et al., 2021).

As propriedades dinâmicas que os polímeros derivados dos recursos naturais possuem gera um grande interesse tanto na pesquisa acadêmica quanto nas aplicações industriais, devido aos seus abundantes recursos e ao baixo impacto ambiental (LIU et al., 2016). Entre esses polímeros naturais, a celulose, que forma estruturas fibrosas com alta cristalinidade, é uma das principais candidatas como material de partida para polímeros superabsorventes biodegradáveis porque é o biopolímero mais abundante na terra (HU et al., 2019; LIU et al., 2020).

Uma desvantagem apresentada pela celulose é possuir uma estrutura insolúvel em água. E como uma alternativa para contornar este problema, existe a viabilidade de elaboração dos derivados de celulose fundido (ISCUSSAT, 2020; LOPES, 2021; PACHECO, 2022). Entre eles temos o acetato de celulose que é produzido pela reação da celulose com ácido acético e um excesso de anidrido acético na presença de ácido sulfúrico como catalisador, formando um acetato de celulose com características hidrofílicas e com boa capacidade de transportar líquidos e absorver água (ASSIS, 2021; BORGES, 2021).

Os filmes poliméricos funcionam como sistemas de liberação de fármacos, no qual o fármaco está disperso no agente formador do filme de modo que o mesmo é

liberado a por partes a depender das características da matriz, que é utilizada como um reservatório delimitando e controlando a liberação de fármaco na pele (MA; WANG; LU, 2022).

Sendo assim, pode-se fazer a incorporação de moléculas farmacologicamente ativas nos filmes poliméricos para serem liberadas de forma controlada e os derivados da acridina é um grupo de moléculas que está apresentando bastante interesse nos pesquisadores por possuírem atividades biológicas diversas dependendo dos seus substituintes, como atividade antimicrobiana, antiviral e leishmanicida (GOMES, 2019; ALMEIDA et al., 2021).

Uma das moléculas é a AMTAC 06, um derivado espiro-acridínico, que segundo os resultados do estudo desenvolvido por Albino (2017) mostram que a molécula se apresenta de forma promissora com atividade antileishmania contra as espécies de *Leshimania amazonenses* e *Leshimania infatum* que são as duas espécies responsáveis por causar manifestações clínicas em humanos.

As leishmanioses são caracterizadas como doenças infecto-parasitárias, não contagiosas, de transmissão vetorial. A incidência anual da doença é de 1,3 milhões e ocorrem cerca de 20.000 a 30.000 mortes e está presente em cerca de 88 países, sendo a maioria em desenvolvimento. Existem cerca de 12 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, sendo 350 milhões vivendo em área de risco de transmissão da doença (PONTELLO-JUNIOR; OGAMA, 2013). Esses elevados valores possam estar diretamente relacionados a ações ambientais inadequadas do ser humano, pois as leishmanioses são consideradas doenças predominantemente de área silvestre que possuem diversos animais como reservatórios. Alterações no habitat natural do vetor, através de mudanças ambientais e demográficas, como o desmatamento e a urbanização de áreas florestais, levam a distribuição geográfica da doença (GRADONI, 2018; CAVALCANTE, 2020).

A leishmaniose pode ser de dois tipos: a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, e a leishmaniose tegumentar (LT) ou também chamada de leishmaniose cutânea (LC) caracterizada por pápulas, que evoluem para úlceras em pele e/ou mucosas que podem ser classificadas como única, múltiplas, disseminada ou difusa, apresentando bordas elevadas e fundo granuloso, geralmente indolor. Frequentemente estas lesões estão localizadas no nariz, boca e garganta. A LT torna-se uma das infecções dermatológicas mais importantes, não só pela frequência, mas

principalmente pelas dificuldades terapêuticas, deformidades e sequelas que pode acarretar (MACHADO; PRATES; MACHADO, 2019; BASTOLA et al., 2020).

O tratamento consiste na utilização do antimonial pentavalente N-metil glucamina (Glucantime®) e em casos em que há resistência ao tratamento de escolha e utiliza-se a anfotericina B (CRUZ, 2016). Entretanto, os tratamentos atuais apresentam-se de forma insatisfatória devido ao alto custo das drogas, limitações encontradas nas vias de administração e o risco de toxicidade que essas drogas apresentam (ARULEBA et al., 2020; SASIDHARAN; SAUDAGAR, 2021).

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é realizar o desenvolvimento e caracterização de filmes de acetato de celulose contendo o derivado espiro-acridínico AMTAC 06, com possível atividade leishmanicida.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Pele

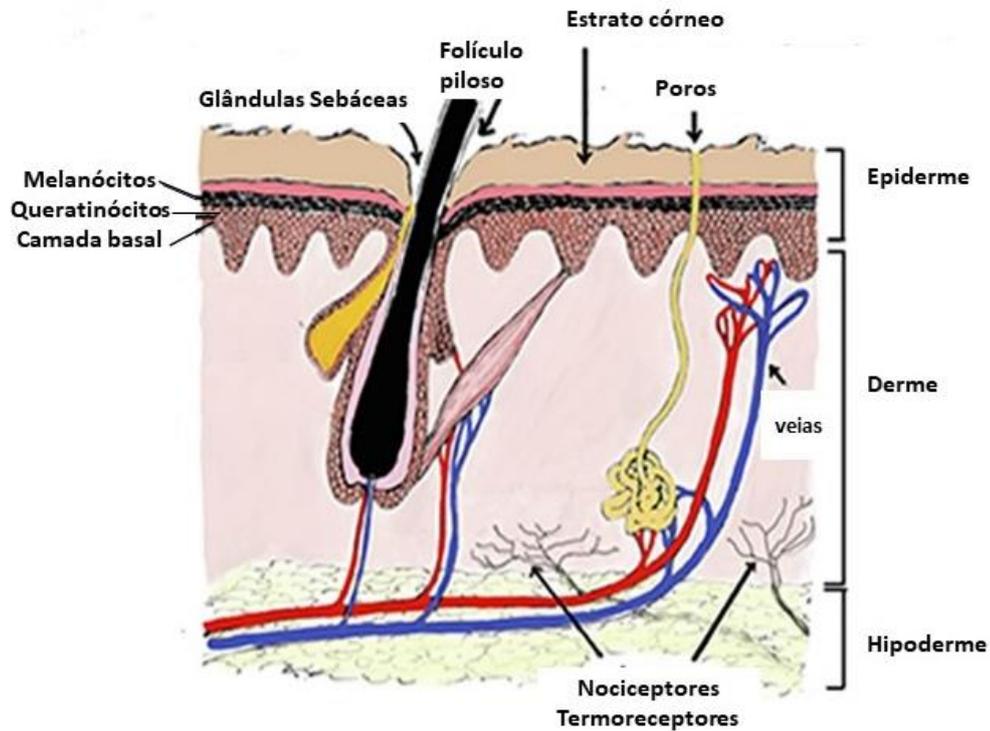
A pele é o maior órgão do corpo humano, reveste e delimita o organismo correspondendo cerca de 10 a 15% do peso corporal, fornecendo uma superfície total de aproximadamente 25 m². É a primeira barreira entre o corpo e o ambiente extrínseco, desempenhando papel de proteção, termorregulação, secreção e sensorial, tendo como objetivo básico manter o meio interno em constante equilíbrio, protegendo e interagindo com o meio exterior do corpo humano (PESSEMIER et al., 2021).

Além disso, atua como barreira à água, traumas mecânicos e químicos, danos causados pela luz UV e invasão de microrganismos. O pH ácido da pele (pH < 5) permite que os organismos hospedeiros (bactérias, vírus e fungos) permaneçam constantes, mas impede a colonização de bactérias virulentas (ZULKOWSKI, 2017). A pele preserva a homeostase do corpo regulando a temperatura e a perda de água, ao mesmo tempo em que desempenha funções endócrinas, como a produção de vitamina D e exócrinas por meio das glândulas sudoríparas e sebáceas (YOUSEL; SHARMA, 2018).

Essas propriedades e funções da pele variam de acordo com algumas condições como o local do corpo, tipo de pele, etnia, gênero e até mesmo o estilo de vida através do índice de massa corporal (IMC). Além disso, as funções da pele podem ser influenciadas pelo uso de substâncias externas, sejam elas com finalidades cosméticas ou medicamentosa (DĄBROWSKA et al., 2018). Um outro fator que influencia no papel da pele é a temperatura do ambiente, na qual um local com baixas temperaturas leva um ressecamento excessivo na pele, podendo causar fissuras na superfície da pele e conseqüentemente a barreira cutânea fica comprometida (JANG et al., 2019; KASHCOOLI; SALIMPOUR; SHIRANI, 2017; MURROS et al., 2019).

A pele (Figura 1) é dividida principalmente em três camadas: camada epiderme, camada da derme e camada hipoderme, além de anexos cutâneos como folículos pilosos e unhas (GU et al., 2020). A espessura de cada camada da pele varia de acordo com a região do corpo e categorizada com base na espessura das camadas epidérmica e dérmica (TOBIN, 2017).

Figura 1 - Estrutura da pele



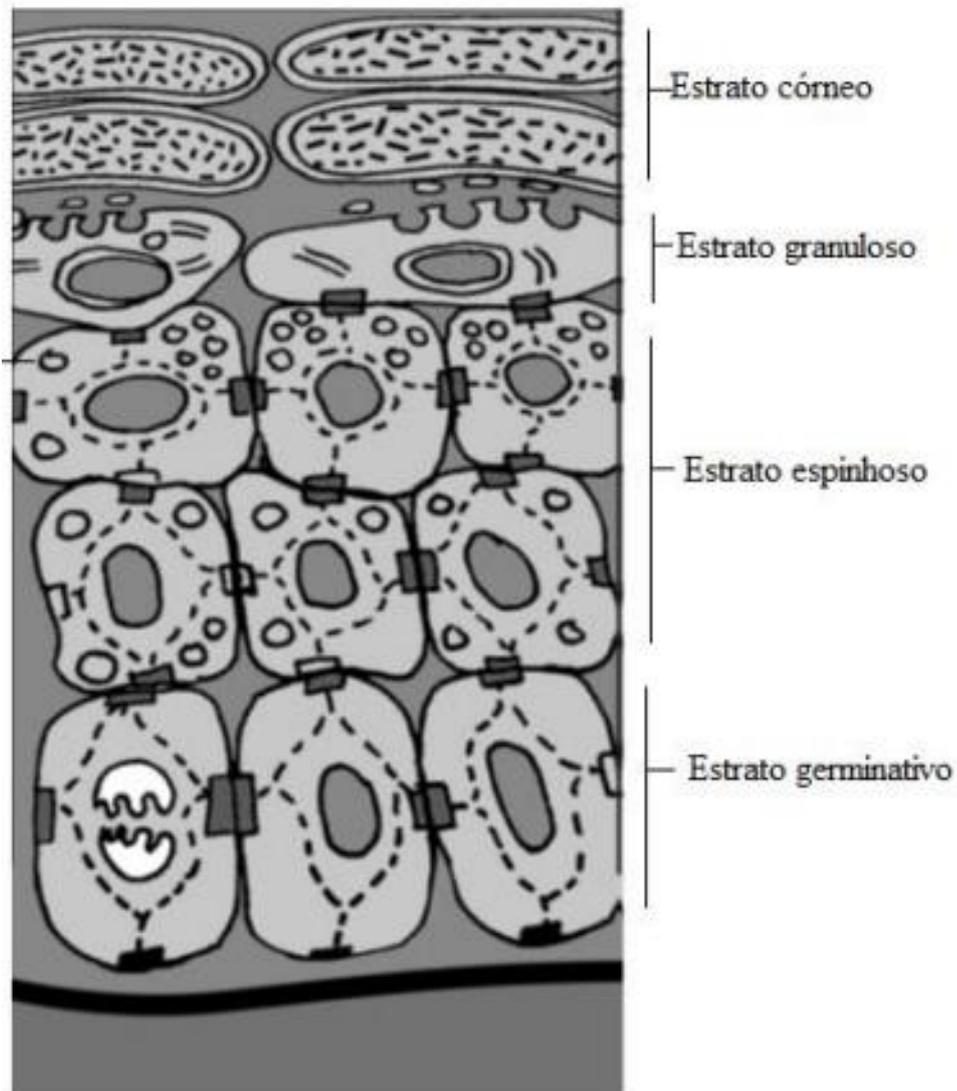
Fonte: adaptado de AL-JAPAIRAI et al., 2020

2.1.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais externa, sendo avascular com espessura de 75 a 150 μ m, tendo como função principal, proteção contra agentes externos. Possui na sua estrutura subcamadas (Figura 2) que são denominadas de cornificada, granular, espinhosa e basal, nas quais são constituídas de células epiteliais achatadas sobrepostas que as considerando de dentro para fora, estão dispostas em; germinativa ou basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea (OLTULU et al., 2018; BOLLAG et al., 2020).

É na camada mais interna que os queratinócitos se multiplicam e parte se desprende da camada basal e migra para a superfície, esse processo leva cerca de 30 dias, então as células vão sofrendo alterações e em cada camada que passam, uma quantidade de queratina vai se acumulando, até perderem seu núcleo e na altura do estrato córneo onde as células são denominadas corneócitos sofrem seu processo de descamação natural (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Figura 2 - Estratos da epiderme



Fonte: adaptado de ANTUNES, 2016.

São vários os tipos de células que compõem a epiderme, dentre elas temos os queratinócitos são o tipo de células mais comum (aproximadamente 95% de todas as células epidérmicas). Os melanócitos produtores de pigmento estão espalhados na camada basal, que determinam a cor da pele e têm função fotoprotetora. As células de Langerhans como as células apresentadoras de antígenos mais distantes também estão espalhadas na epiderme (GU et al., 2020).

2.1.2 Derme

A derme está ligada à epiderme ao nível da membrana basal, onde possui uma espessa camada de tecido conjuntivo composto por colágeno e elastina que permite a força e flexibilidade da pele, respectivamente. A derme também contém terminações nervosas, vasos sanguíneos e estruturas anexas, como hastes de cabelo, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas (KOROSEK et al., 2019). A camada apical da derme se dobra para formar papilas que se estendem para dentro da epiderme como pequenas projeções semelhantes a dedos e são chamadas de derme papilar, enquanto a camada inferior da derme é chamada de derme reticular (AGARWAL; KRISHNAMURTHY, 2021; JORGENSEN et al., 2020)

As duas camadas, de tecido conjuntivo se fundem sem demarcação clara. A camada papilar é a camada superior, mais fina, composta por tecido conjuntivo frouxo e contatos com a epiderme. A camada reticular é a camada mais profunda, mais espessa, menos celular, e consiste em tecido conjuntivo denso/ feixes de fibras colágenas. A derme abriga as glândulas sudoríparas, cabelos, folículos pilosos, músculos, neurônios sensoriais e vasos sanguíneos (VELA-ROMERA et al., 2019; YOUSELF, ALHAJJ, SHARMA, 2017).

Os vasos sanguíneos e linfáticos estão embutidos na derme, fornecendo oxigênio e nutrição, regulando a temperatura e agindo como estradas para transportar células imunes. E os neurônios, uma enorme rede de terminações nervosas dérmicas se estende até a epiderme e transmite sensações sensoriais como temperatura, toque e dor (GU et al., 2020). O colágeno atua como principal componente que corresponde a 70-80% da massa da pele, possuindo uma rede de fibras elásticas, proteoglicanos, glicosaminoglicanos e água. Além disso a matriz extracelular da derme tem um papel muito importante na coesão da pele (HAYDONT; BERNARD; FORTUNEL, 2019; PANWAR et al., 2020).

2.1.3 Hipoderme

A hipoderme também é chamada de fáscia subcutânea é a camada mais profunda e de espessura variável, a qual a pele repousa. É formada por tecido conjuntivo frouxo ao denso, ou adiposo, dependente da localização e das características do indivíduo (JIANG; RINKEVICH, 2021). Esta camada é constituída por lóbulos de adipócitos, que

pode resistir a variações de temperaturas, delimitados por septos de colágenos com vasos sanguíneos e linfáticos. Funcionalmente, além de modelar a superfície corpórea, a hipoderme comporta-se como armazenamento de energia, depósito de calor, participa no isolamento térmico, na proteção mecânica do organismo de traumas externos (MACCARI, 2019; MIR; ALMANJAHIE; DAR, 2020).

A transferência de moléculas através da pele nesta camada segue um conjunto de etapas, envolvendo vários mecanismos: a absorção intracelular da molécula passa através dos corneócitos repletos de queratina por partição para dentro e para fora da membrana celular; a absorção intercelular onde a molécula passa ao redor dos corneócitos nas regiões extracelulares ricas em lipídios; e absorção apendicular, onde a molécula se move através das derivações dos folículos pilosos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas (AL-JAPAIRAI et al., 2020; PARHI; MANDRU, 2021).

A camada divide-se em: unilocular ou amarelo e multilocular ou marrom. O primeiro citado é caracterizado por células que apresentam uma única gotícula de gordura no interior de seu citoplasma, apoderando-se de 85 a 90% dele quando maturadas (LIM et al., 2021). O tecido unilocular é o responsável pela regulação da temperatura e estocagem de energia através da formação da lâmina de gordura que se localiza sobre a pele, podendo concentrar-se em regiões corporais específicas. Por conseguinte, o tecido multilocular é representado por células contendo diversas gotículas de gordura, responsável pela geração de calor e, dessa forma, mantendo a temperatura estável além de produzir energia freneticamente em comparação ao tecido unilocular (SOUZA et al., 2018; SCHNAIDER; BORGES, 2021; SAKERS et al., 2022).

2.2. Lesões cutâneas

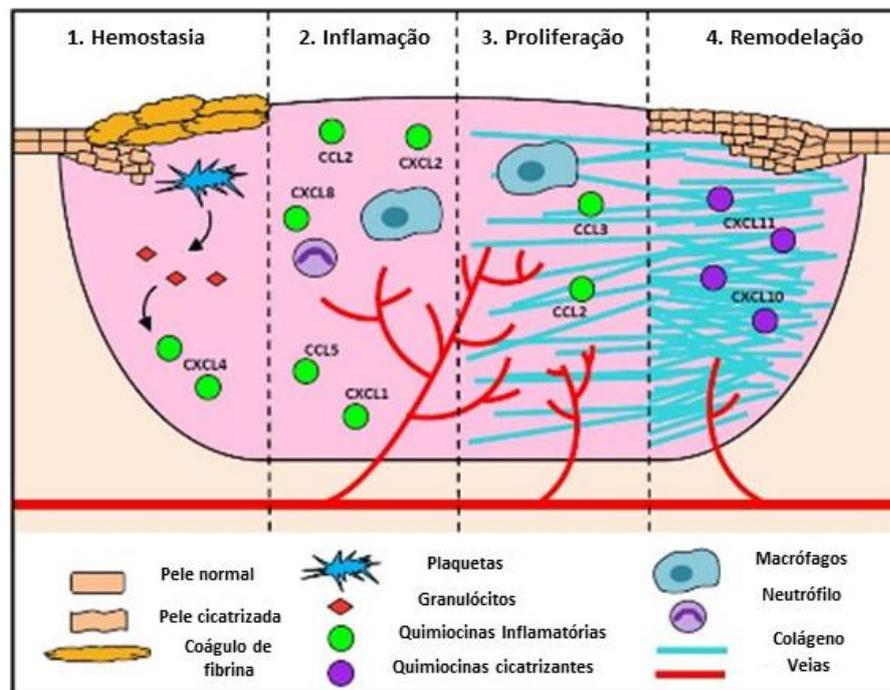
Como função de primeira barreira natural do corpo a pele necessita estar íntegra em sua totalidade para desempenhar sua função. No entanto, lesões cutâneas ocasionadas por diversos fatores como queimaduras e traumas, geram uma desestabilização desse sistema de barreira, tornando o corpo exposto a diversos microrganismos que podem causar problemas secundários às lesões (XU et al., 2020). Assim, uma vez que o tecido danificado perde sua função primária de barreira protetora, torna-se suscetível à invasão de microrganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, que pode colonizar os locais da ferida,

levando à infecção e potencialmente resultando em uma ferida crônica representam um grande problema de saúde devido ao número crescente de traumas e condições fisiopatológicas (HE et al., 2020).

O tratamento de feridas inclui principalmente o fechamento rápido da ferida para restabelecer a função de barreira da pele e prevenir a infecção, juntamente com a supressão da dor e a recuperação funcional (VIG et al., 2017). O processo normal de cicatrização de feridas inclui um processo muito bem orquestrado e regulado que consiste em uma série de eventos como hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação da matriz extracelular. Este processo normal de cicatrização fica severamente desregulado em caso de condições fisiopatológicas (CHOUHAN et al., 2019).

A cicatrização de feridas (Figura 3) é coordenada a partir de uma cascata de eventos celulares, bioquímicos e moleculares que interagem entre si para que ocorra a reconstituição do tecido danificado, portanto, quando se trata de lesões cutâneas, considerada uma interrupção da continuidade da pele, que caracteriza uma ferida, se faz necessário o conhecimento a respeito de tal processo para que se aborte de forma correta visando priorizar a homeostasia do organismo e o bem-estar do paciente (ASSIS, 2020).

Figura 3 - Fases da cicatrização



Fonte: adaptado de RIDIANDRIES; TAN; BURSILL, 2018

A fase de hemostasia começa quando o dano tecidual permite que o sangue vazze para o local da ferida exposta, desencadeando a cascata de coagulação extrínseca e liberando mediadores que causam vasoconstrição localizada, como a serotonina. As plaquetas posteriormente se agregam e se ativam no colágeno subendotelial, levando à formação de um tampão hemostático por meio da liberação de citocinas e fatores de crescimento. Isso não apenas atenua a hemorragia, mas também serve como uma matriz preliminar para a migração celular, liberando proteínas de suporte, como fibronectina, permitindo a migração de queratinócitos, células imunes e fibroblastos (SAHANA; REKHA, 2018).

A degranulação plaquetária também leva à liberação de mediadores inflamatórios, como interleucina (IL)-8. Após a hemostasia ser alcançada, a histamina liberada pela cascata do complemento ativado causa dilatação e extravasamento capilar, acelerando a migração de células inflamatórias para o leito da ferida e a transição completa para a fase inflamatória da cicatrização da ferida (ELLIS; LIN; TARTAR, 2018; NGUYEN; SOULIKA, 2019).

A fase inflamatória se sobrepõe consideravelmente à hemostasia inicial, ocorrendo durante as primeiras 72 horas após a lesão tecidual. Esta fase é representada principalmente por uma série complexa de sinais moleculares que, em última análise, facilita a infiltração de neutrófilos e monócitos no leito da ferida, a fim de evitar danos desnecessários ao tecido e eliminar organismos patogênicos e detritos estranhos (ELLIS; LIN; TARTAR, 2018). Durante a fase inflamatória, a lesão da pele ativa uma elaborada resposta imune que destrói os patógenos que entram na ferida e prepara o tecido para a restauração da integridade anatômica (RAZIYEVA et al., 2021).

Durante a fase de proliferação, o tecido de granulação é formado, que consiste em vasos sanguíneos recém-formados, células imunes e fibroblastos que permitem a migração de células epidérmicas na superfície apical do tecido para permitir a reepitelização (formação da camada de pele epidérmica), resultando em contração da ferida (PHILLIPSON; KUBES, 2019).

A remodelação começa várias semanas após o ferimento e continua por até 1 ano. Marca a transição do tecido de granulação para a cicatriz, que envolve a desaceleração da angiogênese e a substituição do colágeno tipo III no tecido de granulação por colágeno tipo I mais forte (ELLIS; LIN; TARTAR, 2018). Em relação à

fase de remodelação tecidual, um dos problemas clínicos mais críticos é a formação de fibrose e cicatrizes nos locais de trauma. A fibrose é inextricavelmente causada pela formação descontrolada da matriz extracelular que leva à deposição de colágeno excessivo (MA et al., 2020).

Todo trauma muitas vezes resulta em feridas agudas na pele. Após o processo de reparo, essas feridas muitas vezes levam a uma cicatriz benigna se forem tratadas a tempo. No entanto, dependendo da extensão da área da ferida e/ou profundidade, às vezes, uma ferida crônica ou sem cicatrização também pode ocorrer (ZOU et al., 2021).

As feridas que não prosseguem através da restituição ordenada e oportuna da integridade estrutural e funcional geralmente resultam em feridas crônicas. Geralmente, insuficiência vascular, efeitos de pressão local e condições como diabetes mellitus, juntamente com estado nutricional ou imunológico comprometido, são as principais causas de feridas cutâneas que não cicatrizam. A capacidade de cicatrização de uma ferida é afetada pelo envelhecimento, o que leva à diminuição da força e elasticidade da pele, diminuição do fluxo sanguíneo para as extremidades e estresse psicológico (VIG et al., 2017).

Todo esse processo de cicatrização de feridas é bastante complexo e delicado, pois qualquer alteração em uma das etapas pode resultar em efeito indesejáveis, seguindo então como um grande desafio da área da saúde (JÄRBRINK et al., 2017). A forma de tratamento das lesões é geralmente baseada no tipo de ferida, porém a escolha inadequada pode resultar em fibrose, feridas crônicas e até perda do funcionamento do tecido podendo ser levado à amputação (DICKINSON; GERECHT, 2016; HAMDAN et al., 2017).

As feridas crônicas são definidas como feridas que não cicatrizaram na sua totalidade em um período de tempo que normalmente deveria ser o suficiente para a cicatrização (FRYKBERG; BANKS, 2015; VOGT et al., 2020). As principais características clínicas são a falta de tegumento e viabilidade dos tecidos superficiais, alterações na função anatômica, infecção e dor, além de alterações sensoriais e mentais (ansiedade, depressão e redução da capacidade funcional (DANTAS ET AL., 2022). E essas feridas trazem encargos tanto humanísticos quanto econômicos significativos para a saúde pública (PHILLIPS et al., 2015; KYAW et al., 2018).

Além dos custos, outra desvantagem ocorre a partir das lesões crônicas, o exsudato que é uma característica negativa de ferida que promove infecções, dor, dificuldade nas realizações de tarefas simples do dia-a-dia, causando constrangimento devido à sua aparência e odor (LI et al., 2017; MIHAI et al., 2018). Essas características negativas podem levar ao isolamento social, restrição de mobilidades, sentimentos de vergonha e negação, gerando impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes (MEAUME et al., 2017; WOO; SANTOS; ALAM, 2018; RIBEIRO et al., 2019).

Para um bom processo efetivo de cicatrização, evitando assim o surgimento de lesões crônicas, é necessário a monitorização de alguns fatores locais da lesão, como a oxigenação, temperatura, vitaminas e minerais (SIMÕES et al., 2018). Estas condições essenciais podem ser obtidos a partir do uso de curativos, os quais são considerados ideais se garantirem uma boa cicatrização por permitir o isolamento térmico, permitir a troca gasosa, adaptar a superfície do ferimento, minimizar a formação de cicatriz, impermeabilizar contra bactérias estranhas, não ser tóxico e não aderir ao ferimento (VOWDEN; VOWDEN, 2017; MELO, 2021).

2.3 Curativos

Os curativos são essenciais para o cuidado da ferida, fornecendo uma barreira física entre a ferida e o ambiente externo para evitar mais danos ou infecções. Juntamente com a proteção e o isolamento, os curativos também aceleram a cicatrização da ferida e reduzem a infecção, promovendo a síntese de colágeno e reepitelização do tecido (ZHANG; ZHAO, 2020; CHENG et al., 2021).

Historicamente, na Mesopotâmia usou tabletes de argila para tratar feridas em 2500 aC. Lavavam as feridas com leite ou água antes de se vestirem com resina e mel. Hipócrates da Grécia antiga usava vinho ou vinagre para limpar feridas em 460–370 aC. A técnica antisséptica desenvolveu-se significativamente com a introdução de antibióticos para controlar infecções (DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015).

Na China antiga, a medicina tradicional chinesa derivada de ervas, animais e insetos tem biofunções eficazes na promoção da cicatrização de feridas. Um medicamento chinês denominado Kangfuxin extraído de *Periplaneta americana* foi um dos principais produtos aplicados na pele para o tratamento de lesões (AHN et al., 2019). É importante ressaltar que esse medicamento inibe estresse antioxidante, inibe a

inflamação, estimula a produção de colágeno em fibroblastos dérmicos humanos, facilita o crescimento de células epidérmicas e a proliferação de tecido de granulação para restaurar o dano e, assim, acelerar a cicatrização de feridas (HE et al., 2021).

Os curativos modernos foram produzidos no século 20, sendo o primeiro curativo moderno criado em meados da década de 1980, podendo apresentar características essenciais, como fornece um ambiente úmido e absorver líquidos (DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015). Além de ter boa biocompatibilidade e flexibilidade mecânica e possibilitar a manutenção de um ambiente úmido, ter permeabilidade e absorção de exsudato, fornecer proteção eficiente contra infecções bacterianas e traumas externos e ter fácil remoção sem adesão (AZIMI et al., 2020).

Os curativos são selecionados com base nas qualidades da ferida, como tipo, profundidade, localização, extensão, quantidade de secreção, infecção e adesão. Dependendo da avaliação da ferida, um curativo apropriado é escolhido por sua capacidade de fornecer e manter um ambiente úmido, promover a migração epidérmica, aumentar a neovascularização e a síntese do tecido conjuntivo, permitir a troca gasosa entre o tecido e o ambiente, manter a temperatura e a circulação adequadas do tecido, prevenir infecção bacteriana, minimizar a aderência à ferida, fornecer ação de desbridamento, aliviar a dor da ferida e ser estéril, não tóxico, não alergênico e com custo aceitável. A diversidade entre as feridas leva à priorização única das qualidades do curativo para melhor auxiliar o processo de cicatrização de feridas individuais (KUS; RUIZ, 2020).

Com o reconhecimento gradual das teorias de cicatrização de feridas, o desenvolvimento de curativos também evoluiu consideravelmente, classificados com ou inertes/tradicionais ou interativos/bioativos, e atualmente são escolhidos de acordo com os tipos e estágios das feridas, sendo aplicados na superfície da lesão a fim de proporcionar a cicatrização (SHI et al., 2020). Muitas vezes é necessário trocar diferentes tipos de curativos durante todo o processo de tratamento de um caso, ou um curativo precisa ser usados em conjunto com outros curativos para criar um bom ambiente para recuperação e proteção da ferida (LEI et al., 2019).

Os curativos inertes/tradicionais geralmente são utilizados como curativos primários e embora sejam comumente usados na prática clínica (gaze, algodão e bandagens) sejam econômicos e possuir processo de fabricação simples, eles só podem

oferecer proteção física e têm benefício limitado na cicatrização de feridas e prevenção de infecção, como dificuldade em manter o leito da ferida úmido e propensão a aderência do curativo à ferida, principalmente na etapa de granulação da cicatrização, tornando dolorida a remoção e podendo gerar danos secundários quando o curativo for retirado (SHI et al., 2020). Por esses motivos, esse tipo de curativo é indicado para ferimentos limpos e secos com moderados níveis de exsudato ou para a utilização como curativos secundários (DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015).

A manutenção de um ambiente úmido da ferida para otimizar a cicatrização é uma prática baseada em evidências bem estabelecida, sendo assim, os curativos do tipo interativos/bioativos é quem oferece melhores condições quando comparados com os curativos inertes/tradicionais. Curativos interativos alteram o ambiente da ferida e interagem com a superfície da ferida para promover a cicatrização da ferida (HAN; CEILLEY, 2017; WELLER; TEAM, 2019). Esses curativos geralmente são construídos em três camadas. O nível interno evita a aderência do curativo e o trauma subsequente no leito da ferida. A camada intermediária absorve o excesso de exsudato e retém o volume absorvido e mantém um ambiente úmido. A camada externa evita a invasão bacteriana (WELLER; TEAM; SUSSMAN, 2020).

Os curativos interativos/bioativos muitas vezes conseguem permanecer ativos no leito da ferida por vários dias, reduzindo o número de medicamentos e procedimentos necessários para sua substituição. Medicamentos avançados contribuem significativamente para a cicatrização de feridas complexas (como feridas crônicas), reduzindo os custos de assistência à saúde. Em geral, o curativo é um dispositivo utilizado para remediar danos causados por um estímulo lesivo, proporcionando proteção à ferida do meio externo, promovendo a cicatrização e reduzindo o risco de infecção (TOTTOLI et al., 2020).

Os principais curativos interativos/bioativos mais utilizados na prática clínica são os filmes, hidrogéis, hidrocolóides, alginatos e espumas. Esses curativos se tornam candidatos mais adequados devido às suas propriedades de proporcionar um ambiente úmido para a cicatrização de feridas, por apresentar melhor biocompatibilidade, degradabilidade e retenção de umidade. Essas vantagens dos curativos modernos aliviam a dor e agilizam o processo de cicatrização (SHI et al., 2020). Para garantir todas essas vantagens, esses tipos de curativo são desenvolvidos a partir de vários materiais de origem sintética e natural. Dentre esses materiais, os biopolímeros se

destacam, os quais são considerados uma das melhores escolhas nas últimas décadas para o tratamento de ferimentos (RAHMATI et al., 2020).

2.4 Biopolímeros

Os biopolímeros são biomoléculas produzidas por células vivas, podemos citar por exemplo, os polissacarídeos vegetais, como amido, quitosa, e celulose, enquanto as proteínas animais incluem fibróides de seda, colágeno, gelatina e albumina (ALESI, 2019; WSOO et al., 2020; MTIBE et al., 2021).

Os biopolímeros são uma das categorias de biomateriais mais promissoras, sendo seu número de aplicações na área biomédica cada vez maior devido à sua diversidade em termos de composição química para interações e propriedades (OPREA; VOICU, 2020; MUIR; BURDICK, 2021). Os biomateriais são qualquer substância ou múltiplas substâncias, que não sejam fármacos, de origem sintética ou natural, que foram projetados para interagir com os sistemas biológicos com a finalidade de tratar, reparar ou substituir uma função tecidual do corpo (YANG et al., 2021). Os biomateriais são cada vez mais reconhecidos como estruturas bioativas e sinalizadoras, que oferecem sinais estruturais, mecânicos e de composição que podem direcionar as atividades e funções celulares no processo de regeneração tecidual (HUANG et al., 2017; SEO et al., 2018; HAO et al., 2020).

A versatilidade da síntese e formulação dos biopolímeros proporcionam vantagens relacionadas a liberação controlada de fármacos (CRINI, 2019; KASHIRINA et al., 2019; MORADALI; REHM, 2020). Normalmente tem como material de base em recursos renováveis e/ou biodegradáveis sendo uma alternativa para sustentabilidade já que podem substituir polímeros naturais, por esse motivo os biopolímeros estão ganhando atenção no sistema de liberação de drogas em relação aos polímeros sintéticos devido à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e baixa imunogenicidade (ENGLERT et al., 2018; BANU et al., 2019; SIVAKANTHAN et al., 2020).

Um bom exemplo de biopolímero é a celulose que é considerada o biopolímero renovável mais abundante na terra. Como a produção mundial anual de celulose é de aproximadamente 75 a 100 bilhões de toneladas (ZHU et al., 2016; DU et al., 2019), ela se apresenta como um biopolímero altamente promissor para o desenvolvimento de materiais curativos, na qual é amplamente distribuída em paredes celulares de plantas superiores e em organismos marinhos (HU et al., 2019; LIU et al., 2020).

Independentemente de sua origem, a estrutura química da celulose é composta pela mesma cadeia polimérica, que é conectada por unidades D -glicopiranosil através de ligações β -1,4-glicosídicas. Cada unidade de glicose possui grupos hidroxila em C2, C3 e C6, que são capazes de formar ligações de hidrogênio dentro e entre as moléculas de celulose (RAJINIPRIYA et al., 2018; SHARMA et al., 2019; LIU et al., 2020).

Contudo, essas várias ligações de hidrogênio presentes na estrutura da celulose a torna uma substância de difícil processabilidade por possui uma estrutura insolúvel em água. Devido as fortes interações intra e intermoleculares entre suas cadeias, a celulose é insolúvel em água e na maioria dos solventes. Ela se decompõe abaixo do seu ponto de fusão, tornando impossível seu processamento no estado fundido (ISCUISSAT, 2020; LOPES, 2021; PACHECO, 2022).

Como uma alternativa para contornar estes problemas, existem a possibilidade de produção de vários derivados de celulose com o intuito de aumentar sua solubilidade e permitir sua processabilidade no estado fundido. Temos então como alternativa de derivado da celulose o acetato de celulose (ZHENG et al., 2019; LIU et al., 2021; PACHECO, 2022).

2.5 Acetato de celulose

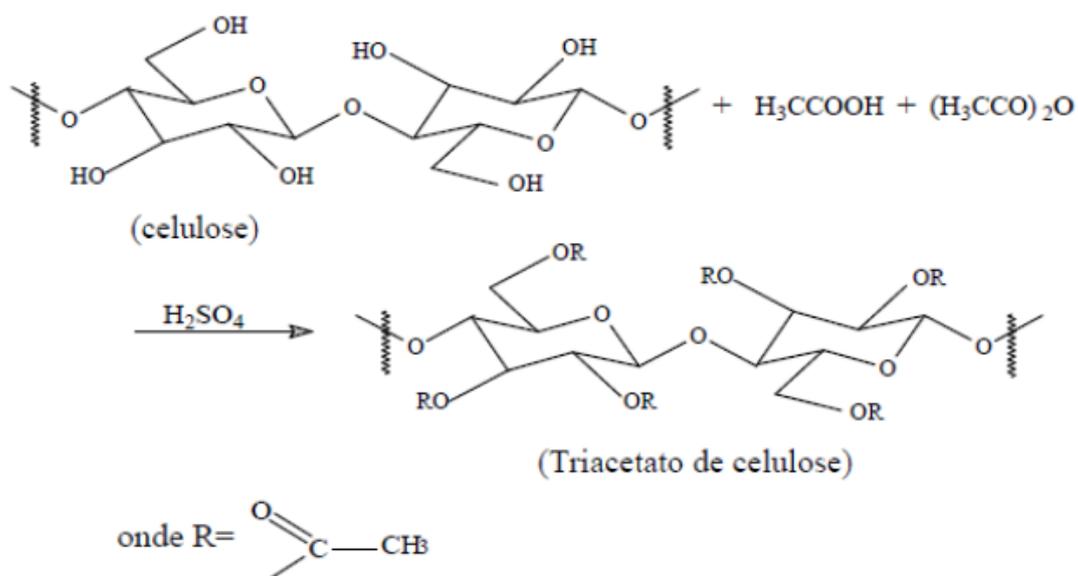
O acetato de celulose (AC) é um biopolímero derivado da celulose de grande importância comercial, devido às seguintes propriedades: é um polímero neutro, tem a capacidade de formação de filmes, é biocompatível e tem um baixo custo. O acetato de celulose possui melhores características do que a celulose e possibilita o uso sob diferentes formas, como o desenvolvimento de filmes biodegradáveis, fibras e membranas. (WAN DAUD; DJUNED, 2015; POLA et al., 2016; CANDIDO; GODOY; GONÇALVES, 2017).

O AC é um dos principais derivados da celulose e por apresentar essas importantes características também tem sido usado em materiais cujas propriedades submicrométricas são exploradas por causa da sua fácil aplicação em técnicas de processamento. Os materiais produzidos por diferentes formulações e metodologias, permitem a obtenção de diferentes características morfológicas, permitindo diversificadas aplicações desde membranas semipermeáveis (hemodiálise,

nanofiltração, osmose inversa), filmes resistentes, fibras, produtos farmacêuticos, suporte para cultura de células e tecidos até materiais adsorventes para remoção de metais, fraldas absorventes e plásticos, impressões 3D e fabricação de circuitos eletrônicos (JAWOREK; SOBCZYK; KRUPA, 2018; KHOSHNEVISAN et al., 2018; SEVERGNINI, 2019).

O processo de obtenção do AC é através de acetilação da celulose (Figura 4), ou seja, produzido a partir das substituições dos grupos hidroxilas das unidades de anidroglicosídicas por grupos acetila, na qual ocorre através do uso de solventes como o anidrido acético (agente acetilante), ácido acético (agente de diluição) e ácido sulfúrico (agente catalisador) (ASSIS, 2021; BORGES, 2021).

Figura 4 - Reação de acetilação da celulose



Fonte: adaptado de ALESI, 2019

A solubilidade do AC depende do grau de substituição de grupos acetila. Quanto maior o grau de substituição dos grupos acetila maior a solubilidade em solventes apolares. O Grau de Substituição (GS) tem influência direta nas propriedades finais dos derivados de forma que a presença de grupos acetila na cadeia, fazem com que o acetato de celulose apresente propriedades importantes. Sua dissolução é influenciada pela afinidade do solvente com um grupo funcional específico na cadeia polimérica (RUGGIERO et al., 2015; DUMITRIU et al., 2018; OLIVEIRA, 2022).

Durante o processo de acetilação da celulose para se obter o AC ocorre a modificação da estrutura da celulose através da substituição de alguns grupamentos hidroxila por grupos acetila, o que leva a obtenção de um produto derivado com características (ASSIS, 2021).

A acetilação pode ser heterogênea ou homogênea. A acetilação heterogênea utiliza um material que mantém a estrutura da celulose, como o tolueno, um agente não inchante. Já a acetilação homogênea, a mais utilizada comercialmente, a celulose é solubilizada na reação. O grau de substituição influencia nas propriedades térmicas, mecânicas e físico-químicas, além de afetar a cristalinidade, biodegradabilidade e solubilidade (DE FREITAS; SENNA; BOTARO, 2017; ALESI, 2019).

A solubilidade do AC tem comportamento diferenciado dependendo do número médio de grupos acetila por unidade de repetição (grau de substituição), que varia de 1 até 3, sendo 0 o número para celulose pura (sem nenhum grupo acetila) e 3 para um triacetato (todos os grupos hidroxilas substituídos (ALESI, 2019). Conferindo assim a solubilidade em diferentes solventes, como a água (grau de substituição próximo de 1), tetrahydrofurano e acetona (grau de substituição próximo de 2) ou diclorometano e clorofórmio (grau de substituição próximo de 3) (CANDIDO; GODOY; GONÇALVES, 2017; CARVALHO et al., 2017; CAO et al., 2018).

Quadro 1 – Vantagens do acetato de celulose

VANTAGENS
Fonte abundante de matéria – prima
Baixo custo
Biocompatibilidade
Inodoro e não tóxico
Resistências a ácidos fracos
Alta seletividade
Atrativo comercial

Fonte: adaptado de PANDEY et al., 2022

Os solventes podem ser classificados em dois grupos: solventes básicos que interagem primeiramente com grupos hidroxila do AC, e solventes ácidos que interagem com grupos acetila do AC. Uma outra característica que também influencia a solubilidade do AC é da distribuição dos substituintes na unidade estrutural da celulose ao longo da cadeia polimérica. Grupos acetila e hidroxila promovem fortes interações intra e intermoleculares no AC, por ligação de hidrogênio, que proporcionam uma rigidez acentuada as moléculas e, a quebra parcial dessas ligações é a condição necessária para a dissolução (LEITE, 2015; MARTINS, 2022; PACHECO, 2022).

2.6 Filmes poliméricos

Os filmes funcionam como substitutos temporários da pele, exercendo o papel de proteção, agindo como uma barreira física. Existem diversos tipos de filmes, dentre eles os filmes poliméricos (FP), que permitem melhora no processo regenerativo em lesões cutâneas (GIANINO; MILLER; GILMORE, 2018; HOSSEINI; NABID, 2020; OKUR et al., 2020).

Filmes de polímeros retêm exsudatos, além de fornecer uma boa barreira sendo impermeáveis a bactérias e líquidos, mas são permeáveis ao vapor de umidade e ao ar permitindo assim que a lesão entre em contato com o oxigênio (MIR et al., 2018; STOICA; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2020; SOUTO et al., 2021).

Curativos fabricados a partir de FP apresentam diversas vantagens como adaptar-se facilmente ao corpo do paciente, permitir a evaporação da umidade, redução da dor, além da vantagem inerente a formulação que é agir como barreira física proporcionando microambiente úmido (ARROYO et al., 2015; BRUMBERG et al., 2021), além de proteger a ferida de microrganismos e outros agentes tóxicos, elevando a qualidade do processo de regeneração e reduzindo os riscos de complicações (HASATSRI et al., 2018; COSTA et al., 2020).

Outras vantagens podem ser citadas relacionadas a estrutura física dos FP, como a alta flexibilidade e resistência, ademais a possibilidade de incorporação de ativos com liberação controlada ou prolongada que permite um tratamento mais confortável e funcional, com menos necessidade de troca dos curativos (NOSRATI et al., 2021; NUUTILA; ERIKSSON, 2021; BARROS; LIMA; BUNHAK, 2022).

A aplicabilidade dos FP é diversa, onde geralmente são utilizados como curativos primários para pequenas abrasões, lacerações e queimaduras. Também podem ser usados para impermeabilizar um curativo primário, como espuma. Podem ser usados ainda como camada pós-operatória sobre feridas suturadas para mantê-las secas, prevenindo contra os danos relacionados à umidade e prevenção da adesão de curativos convencionais que podem causar uma lesão secundária no local (DABIRI; DAMSTETTER; PHILLIPS, 2016; NEGUT; GRUMEZESCU; GRUMEZESCU, 2018).

Filmes poliméricos de acetato de celulose geralmente são obtidos através da técnica de *casting*, onde ocorre a formação do filme a partir da solubilização do biopolímero em acetona. Esse método é capaz de conferir características aos filmes, como filmes de pequenas espessuras e de estrutura contínua. Estas características dependem da quantidade do biopolímero utilizada e adição de agentes plastificantes ou fármacos (GOUVÊA et al., 2015; DANNENBERG et al., 2017; ASSIS, 2021).

2.7 Leishmaniose

A leishmaniose se encontra no grupo de doenças tropicais negligenciadas (DTN), causada pelo parasita do gênero *Leishmania*, da família *Trypanosomatidae*. A doença é disseminada pela picada de flebotomídeos fêmeas infectadas, principalmente *Phlebotomus* e *Lutzomyia*. A leishmaniose é considerada uma das seis doenças parasitárias com alta incidência, perdendo apenas para a malária (TORRES-GUERRERO et al., 2017; GALLUZZI et al., 2018; MANNAN et al., 2021).

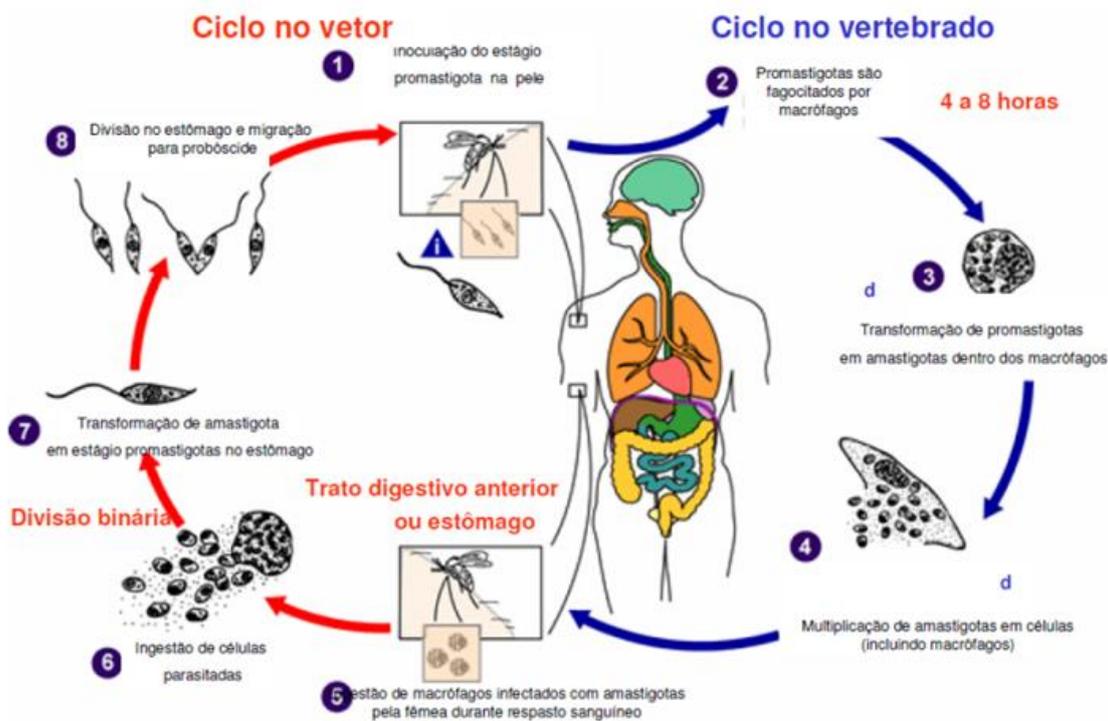
A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada que infecta as populações mais pobres do mundo em mais de 90 países na Ásia, África, Oriente Médio e América Central e do Sul. Os fatores de risco para a leishmaniose incluem migração populacional, desnutrição, falta de higiene e um estado imunocomprometido (GREGORIO et al., 2019; MANN et al., 2021).

Mais de 20 espécies de *Leishmania*, em todo o mundo, são conhecidas por serem transmitidas aos humanos pela picada de flebotomíneos infectados. Dependendo da espécie de *Leishmania* e das características do hospedeiro, a infecção pode ser assintomática ou pode levar a um espectro de doenças, notadamente a leishmaniose

tegumentar (LT), a leishmaniose visceral (LV) leishmaniose mucocutânea (LCM) (MACHADO; PRATES; MACHADO, 2019; BASTOLA et al., 2020;).

Esses parasitas apresentam dois estágios em seu ciclo de vida (Figura 5), que incluem um estágio móvel extracelular, onde se encontra na forma promastigota que possui um flagelo que permite a mobilidade no intestino do flebotomíneo instalando-se em um hospedeiro invertebrado. E o estágio intracelular, denominada de amastigota, essa forma é não móvel e se apresenta em um hospedeiro vertebrado mamífero (SASIDHARAN; SAUDAGAR, 2021). Quando o flebotomíneo se alimenta de sangue do hospedeiro mamífero, a forma promastigota é injetada na pele e é fagocitada pelas células mononucleares do hospedeiro mamífero, transformando-a na forma amastigota que se multiplicam e se desenvolvem dentro do sistema retículo-endotelial do hospedeiro, causando as formas assintomáticas ou sintomáticas da doença com base nos fatores subjacentes do hospedeiro e da espécie do parasita (JAMAL et al., 2020; MANN et al., 2021).

Figura 5: Ciclo de vida do parasita da Leishmaniose



Fonte: adaptado de QUINETE, 2013

As manifestações clínicas da leishmaniose são heterogêneas com amplo espectro de gravidade. As formas leves incluem geralmente lesões cutâneas auto-resolvidas, mas em formas mais avançadas da doença, pode ocorrer envolvimento visceral com risco de vida. Os resultados destas manifestações clínicas são determinados pela interação entre a carga parasitária e os fatores do hospedeiro, especificamente sua resposta imune (KUMAR; PANDEY; SAMANT, 2020; FARINA et al., 2022).

A LV é a forma mais grave, pode afetar quase todos os órgãos e geralmente é fatal, a menos que seja tratada adequadamente. A LT geralmente se limita a úlceras na pele, mas também pode levar a consequências físicas mais graves, como cicatrizes e desfiguração. Até 10% dos casos de LT podem evoluir para manifestações mais graves que incluem acometimento da mucosa nasal ou oral e, nesses casos, a doença é conhecida como LCM (ABDOLI et al., 2018; MASHAL et al., 2020). A leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL) constitui uma complicação da leishmaniose visceral após o tratamento, tendo como manifestações clínicas exantema macular, maculopapular e nodular (MENDES ROATT et al., 2020).

2.7.1 Leishmaniose tegumentar

A leishmaniose tegumentar é caracterizada por um longo período de incubação. Uma pápula sem coceira aparece após várias semanas no local da picada de um flebotomíneo infectado por *Leishmania*, geralmente em uma parte exposta do corpo. Em seguida, transforma-se em nódulo, a partir do qual se desenvolve ulceração assintomática, que aumenta sem tratamento adequado (BAILEY et al., 2017; ARBOLEDA et al., 2019; SIKORSKA et al., 2022).

É caracterizada por um aumento local de temperatura e edema no qual ocorre o aparecimento da pápula eritematosa que pode variar de 1 a 10 mm de diâmetro. Se não tratada, após 2 dias se transforma em pústula e quando se rompe de forma espontânea ou a partir de traumas, resulta em úlcera arredondada com bordas nodulares ou espessas com bordas afiadas e pontiagudas, podendo durar de 3 a 5 meses ou até 20 anos. Essa úlcera apresenta tecido de granulação que sangra ao ser esfregado e uma periferia rósea, podendo em alguns casos apresentar uma crosta aderente devido à secreção abundante

no local. As úlceras podem ser solitárias ou múltiplas (HOYOS et al., 2016; TORRES-GUERRERO et al., 2017).

Um outro agravante são as cicatrizes desfigurantes geradas a partir da cicatrização espontânea que deixa uma placa deprimida com pigmentação irregular e telangiectasias, ou cicatrizes retráteis com centro hipopigmentado e periferia hiperpigmentada, além de deformidade local devido à grande destruição tecidual, gerando sofrimento psicossocial devido ao estigma e isolamento social causados pela doença (BAILEY et al., 2017). As lesões na LT são geralmente auto curativas, no entanto, podem levar ao envolvimento da mucosa ou de forma difusa, dependendo da espécie do parasita, estado imunológico e respostas geneticamente determinadas dos pacientes (MASPI; ABDOLI; GHAFARIFAR, 2016; ROATT et al., 2020).

O tratamento da leishmaniose tegumentar é baseado na apresentação clínica do paciente, no hospedeiro e no tipo de espécie. Por exemplo, um paciente imunocompetente, sem evidência de evolução de pápulas na mucosa, geralmente, não requer tratamento e o indivíduo consegue se recuperar de forma espontânea. No entanto, o tratamento é recomendado para lesões simples que não resolvem por conta própria e também para LT complexas que podem ser determinadas a pacientes com mais de cinco lesões com áreas superiores a 5 cm de diâmetro, além de lesões localizadas no rosto, dedos das mãos e pés (ARONSON et al., 2017; FREITES et al., 2018).

Para o tratamento nesses casos existem algumas terapias sistêmicas disponíveis, incluindo antimoniais pentavalentes (antimoniato de meglumina e estibogluconato de sódio), anfotericina (desoxicolato e formulação lipossomal), pentamidina e terapias orais (incluindo fluconazol e miltefosina) (GHOSH et al., 2016; ARONSON; JOYA, 2019; MANN et al., 2021).

Os antimoniais pentavalentes são considerados padrão de cuidado para o tratamento sistêmico da LT na América Latina, como representantes da classe temos o antimoniato de N-metil d-glucamina (Glucantime[®]) e o estibogluconato de sódio (Pentostan[®]) que não é comercializado no Brasil. O primeiro relato do uso dessa classe ocorreu em 1912, pelo médico brasileiro Gaspar Viana que observou que, quando associado com o tártaro emético o antimonial trivalente (Sb^{3+}) obteve êxito no tratamento da leishmaniose cutâneo-mucosa (PERASOLI, 2016; AKBARI; ORYAN; HATAM, 2017; DIAS, 2018).

No entanto, estes medicamentos apresentam algumas desvantagens por necessitar de longos períodos de administração (em torno de 20 dias), e além de serem bastante tóxicos podem causar, como como quadro de pancreatite durante o tratamento, hepatotoxicidade, neuropatia periférica reversível, anemia, leucopenia, dor abdominal, náusea, rigidez articular, nefrotoxicidade, dor no local da injeção caso seja administrado por via intramuscular e em casos raros, a cardiotoxicidade também foi registrada. Várias tentativas foram feitas para reduzir a toxicidade pela reação do antimônio com tensoativos, mas sem sucesso. Uma outra desvantagem desse regime terapêutico utilizando essa classe de medicamentos é que ele apresenta diversas limitações como o uso por mulheres grávidas e idosos. Além do mais ele está apresentando uma eficácia tem reduzida, havendo falhas no tratamento devido a resistência dos parasitas (ARULEBA et al., 2020; SASIDHARAN; SAUDAGAR, 2021).

Outros tratamentos são utilizados de forma complementar para a LT, como o uso da fototerapia ou laserterapia, termoterapia, paromomicina tópica e injeções intralesionais de antimoniais. A termoterapia está sendo cada vez mais utilizada na América do Sul e está associada à diminuição do tamanho da lesão e cura clínica, porém os pacientes relatam fortes dores, desconforto e uma certa lentidão na cicatrização utilizando-se da termoterapia (GONÇALVES; COSTA, 2018; CHAKRAVARTY; SUNDAR, 2019; MANN et al., 2020).

Porém embora já existam esses tratamentos complementares, se faz necessário o desenvolvimento de novas formulações que tragam mais comodidade e agilidade no auxílio do tratamento da LT.

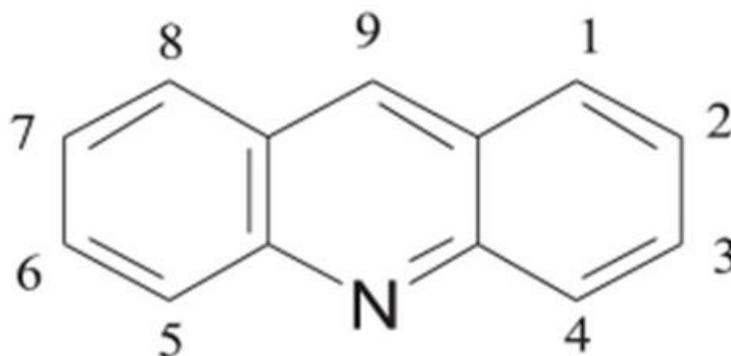
2.8 Derivados acridínicos no tratamento da leishmaniose

As acridinas (Figura 6) foram isoladas pela primeira vez por Graebe em 1870 a partir do carvão e foi utilizada de forma primária como pigmentos e corantes no final do século XIX. No entanto apenas durante a primeira guerra mundial que suas propriedades farmacológicas foram investigadas (LIMA, 2020).

Os derivados da acridina estão se tornando cada vez mais de interesse de diversos pesquisadores por apresentar um amplo espectro de atividades biológicas, como atividades antimicrobiana, antiviral antimalárica, antitripanossômica, leishmanicida,

antiparkinsoniana além de grande potencial de ação antineoplásicas (GOMES, 2019; ALMEIDA et al., 2021).

Figura 6 – Estrutura química da acridina



Fonte: adaptado de GOMES, 2019

A diversidade das atividades biológicas dos derivados da acridina foram atribuídas as propriedades que são compartilhadas por esses compostos como a sua estrutura planar do anel e a consequente capacidade de intercalação entre os ácidos nucleicos do DNA. Além disso, consegue interagir inibindo a ação das enzimas essenciais, como as topoisomerases tipo I e II, telomerase e proteínas quinases levando ao comprometimento da função fisiológica e consequentemente morte celular (MENEZES et al., 2019; LIMA, 2020).

A modificação química na estrutura dos derivados da acridina tais como a introdução de substituintes ou anéis heterocíclicos diferentes pode proporcionar uma melhor relação estrutura atividade com receptor molecular desejado garantindo assim a esses compostos atividades biológicas distintas (ALMEIDA et al., 2016; GOUVEIA, 2017).

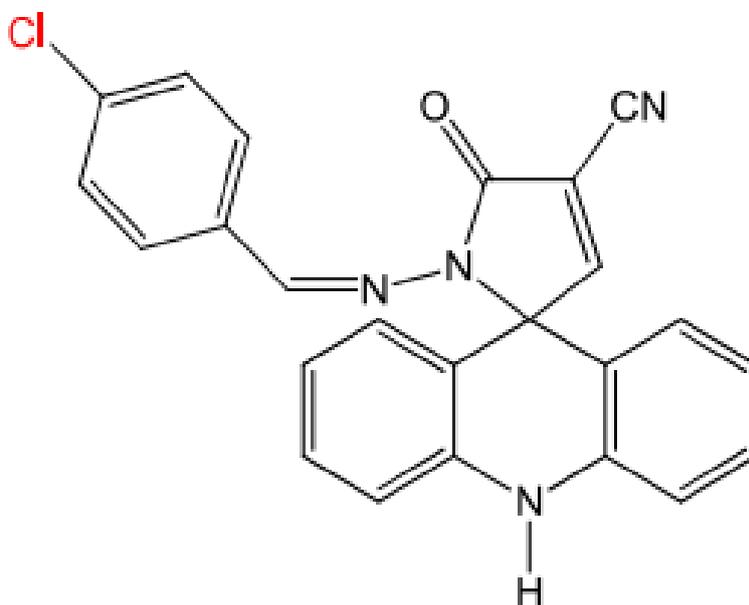
O mecanismo de ação dos derivados acridínicos está na sua propriedade de intercalação com o DNA e isto ocorre devido à presença do grupo cromóforo que dá estas moléculas uma estrutura planar que lhes permitem ligasse ao DNA por empilhamento entre pares de bases esta capacidade de intercalação confere as moléculas uma alta afinidade do DNA. Esta ligação ocorre de forma não covalente através de três modos: intercalação, ligação ao sulco e intercalação “threading”, causando rompimento

no DNA e estimulando processos metabólicos que desencadeia a morte celular (ALMEIDA, 2018).

Dentre os derivados acridínicos com possíveis propriedades leishmanicida, foram testados o AMTAC 01, AMTAC 06 e AMTAC 07, nas quais foram avaliadas suas atividades biológicas contra as formas promastigotas de *Leishmania* (L.) *amazonenses*. Esse estudo foi desenvolvido por Albino (2017), que obteve como resultados os valores de concentração inibitória mínima de 50% (IC₅₀) do AMTAC 01 de 0,45 µg/mL, do AMTAC 06 de 0,31 µg/mL e para o AMTAC 07 o valor de 0,52 µg/mL.

Ainda segundo Albino (2017), as atividades atribuídas aos derivados espiroacridínicos provavelmente está relacionados aos efeitos eletrônicos dos seus substituintes. Sendo assim, o AMTAC 06 (Figura 7) obteve um melhor resultado de atividade farmacológica antipromastigota atribuído ao efeito mesomérico positivo mais evidente o qual tende a aumentar a nuvem eletrônica sobre sua estrutura química.

Figura 7 – Estrutura química do AMTAC 06



Fonte: adaptado de ALBINO, 2017

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos geral

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

3.2 Objetivos específicos

- a) produzir o filme polimérico a partir do acetato de celulose;
- b) incorporar o derivado espiro-acridínico AMTAC 06 nos filmes poliméricos produzidos;
- c) realizar a caracterização dos filmes poliméricos (FAC) antes e após a incorporação do derivado espiro-acridínico (FAMTAC 06) utilizando as técnicas Resistência ao Dobramento, Grau de Intumescimento, Molhabilidade por Ângulo de Contato, Microscopia Óptica (MO), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV); Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FITR); Difração de raios-X (DRX); Análise Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA).

4 ARTIGO A SER SUBMETIDO NO JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY

FILMES POLIMÉRICOS DE ACETATO DE CELULOSE CONTENDO O DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO AMTAC 06

Monalisa Ferreira de Lucena¹, Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Av. Juvêncio Arruda, s/n, Bairro Universitário, Campina Grande, Paraíba 58429-600, Brasil

²Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brasil

E-mail.: bolivarpagd@servidor.uepb.edu.br

Resumo

Os filmes poliméricos têm sido bastante estudados como potenciais dispositivos de liberação controlada de fármacos, além disso os filmes possuem uma adesão ao tecido danificado devido a sua característica mucoadesiva e absorção de exsudatos que possibilitam a diminuição da proliferação microbiana. O filme polimérico pode funcionar apenas como uma barreira física ou também pode estar incorporado com uma molécula bioativa que está fazendo sua atividade farmacológica no local. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar a produção e caracterização físico-química de um filme polimérico de acetato de celulose incorporado com AMTAC 06 através das análises de resistência ao dobramento, grau de intumescimento, molhabilidade por ângulo de contato, microscopia óptica (MO), microscopia eletrônica de varredura (MEV); espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR); difração de raios-X (DRX); análise termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA). Os resultados obtidos demonstram que os filmes formados são resistentes e apresentam poder de intumescimento e comportamento hidrofílico, características importantes para um curativo poder absorver fluídos das lesões. As análises microscópicas (MO e MEV) demonstraram que os filmes incorporados com a molécula apresentaram algumas rugosidades. O FTIR apresentou os espectros característicos de cada componente e as reflexões cristalinas observadas nos difratogramas indicaram uma diminuição na intensidade dos picos de difração, havendo um aumento no halo formado, mostrando assim o processo de amorfização da do AMTAC 06 com a incorporação no filme. O TG/DTG apresentou características semelhantes ao polímero isolado com dois eventos de perda de massa e o DTA mostrou três picos endotérmicos semelhantes a molécula isolada. Sendo assim, o filme contendo o AMTAC 06 apresenta características atrativas para ser formulado e posteriormente usado como curativo tópico auxiliar no tratamento de leishmaniose cutânea.

Palavras-chave: **biopolímeros; caracterização físico-química; curativos; leishmaniose; novos sistemas de liberação de fármacos.**

INTRODUÇÃO

Os filmes poliméricos (FP) são sintetizados a partir de polímeros unidas entre si em quantidade suficiente para fornecer um conjunto de propriedades, uma destas propriedades é ser utilizado como barreira física sobre a pele lesionada de forma temporária e semipermeável retendo o exsudato em excesso e ao mesmo tempo proporcionando um ambiente com troca de oxigênio favorecendo o processo de cicatrização do local (HOSSEINI; NABID, 2020; BRUMBERG et al., 2021). Além dessas vantagens, curativos de FP apresentam alta flexibilidade, resistência e maleabilidade se aderindo ao corpo do paciente. Ainda permite a possibilidade de incorporação de ativos com liberação controlada ou prolongada que permite um tratamento mais confortável e funcional, com menos necessidade de troca dos curativos (NUUTILA; ERIKSSON, 2021; BARROS; LIMA; BUNHAK, 2022).

Os FP geralmente são obtidos a partir de biopolímeros como a celulose, que é considerada o biopolímero renovável mais abundante na terra. Porém devido a sua estrutura apresentar fortes interações intra e intermoleculares entre suas cadeias, a celulose é insolúvel em água e na maioria dos solventes (ISCUISSAT, 2020; LOPES, 2021; PACHECO, 2022). Como uma alternativa para contornar estes problemas, existem a possibilidade de produção de vários derivados de celulose com o intuito de aumentar sua solubilidade e permitir sua processabilidade no estado fundido. Temos então como alternativa de derivado da celulose o acetato de celulose (LIU et al., 2021; ZHENG et al., 2019; PACHECO, 2022).

O acetato de celulose (AC) tem a capacidade de formação de filmes, é biocompatível e tem um baixo custo. O processo de obtenção do AC é através de acetilação da celulose, na qual ocorre através do uso de solventes como o anidrido acético (agente acetilante), ácido acético (agente de diluição) e ácido sulfúrico (agente catalisador) (ASSIS, 2021; SCHNAIDER; BORGES, 2021).

Filmes poliméricos de acetato de celulose geralmente são obtidos através da técnica de casting, onde ocorre a formação do filme a partir da solubilização do biopolímero em acetona. Esse método é capaz de conferir características aos filmes, como filmes de pequenas espessuras e de estrutura contínua. Estas características

dependem da quantidade do biopolímero utilizada e adição de agentes plastificantes ou fármacos (DANNENBERG et al., 2017; ASSIS, 2021; VATANPOUR et al., 2022).

Os filmes poliméricos funcionam como sistemas de liberação de fármacos, no qual o fármaco está disperso no agente formador do filme de modo que o mesmo é liberado a por partes a depender das características da matriz, que é utilizada como um reservatório delimitando e controlando a liberação de fármaco na pele (MA; WANG; LU, 2022)

Sendo assim, pode-se fazer a incorporação de moléculas farmacologicamente ativas nos filmes poliméricos para serem liberadas de forma controlada. Os derivados acrílicos vêm se mostrando moléculas viáveis para tratamentos de algumas doenças, pois dependendo dos seus substituintes, apresentam atividades biológicas distintas como atividades antimicrobiana, antineoplásicas e leishmanicida.

Uma molécula que se mostra promissora com atividades leishmanicida é a AMTAC 06 podendo ser utilizada como tratamento alternativo e auxiliar da leishmaniose tegumentar através da sua incorporação nos FP. Estudos conforme Albino (2017) mostram que a molécula se apresenta de forma promissora com atividade antileishmania contra as espécies de *Leshimania amazonenses* e *Leshimania infatum* que são as duas espécies responsáveis por causar manifestações clínicas em humanos.

As leishmanioses são denominadas como um grupo de doenças tropicais negligenciadas causadas pelo parasita do gênero *Leishmania*. Dependendo da espécie de *Leishmania* e das características do hospedeiro, a infecção pode ser assintomática ou pode levar a um espectro de doenças, que são classificadas em leishmaniose tegumentar (LT), a leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose mucocutânea (LCM) (BASTOLA et al., 2020; SERAFIM et al., 2021).

A leishmaniose tegumentar é caracterizada pelo aparecimento de pápulas eritematosas que se não forem tratadas de forma correta evoluem para ulcerações na pele (SALAMOVA et al., 2021). Além disso, as cicatrizes geradas após a cicatrização dessas lesões serem altamente desconfiguradas com deformações no local gerando transtornos sociais ao paciente (ROATT et al., 2020; ABADÍAS-GRANADO et al., 2021; SIKORSKA et al., 2022).

O tratamento para a LT se baseia no estado físico do paciente. Se o paciente se apresentar imunocompetente e com lesões simples, geralmente, não requer tratamento e o indivíduo consegue se recuperar de forma espontânea. Porém se apresentar mais de

cinco lesões e com diâmetro superior a 5 cm, se faz necessário a intervenção e o tratamento específico (FREITES et al., 2018; AZIM et al., 2021; PRADHAN et al., 2022).

Como tratamento padrão para a LT é utilizado os medicamentos da classe antimonial pentavalentes representado pelo N-metil d-glucamina (Glucantime[®]) e o estibogluconato de sódio (Pentostan[®]), porém este último não é comercializado no Brasil (ARONSON; JOYA, 2019; MANN et al., 2021). Estes medicamentos geralmente são administrados via endovenosa ou intramuscular, no entanto, estes medicamentos apresentam desvantagens clínicas como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, além de distúrbios gastrintestinais, como dor abdominal, náusea e vômitos, e em alguns casos já foram registrados cardiotoxicidade (ARULEBA et al., 2020; SASIDHARAN; SAUDAGAR, 2021).

Outros tratamentos são utilizados de forma complementar para a LT, paromicina de uso tópico, injeções intralesionais e laserterapia. Porém é relatado de forma constante pelos pacientes o desconforto e não agilidade no uso destas terapias auxiliares (GONÇALVES; COSTA, 2018; CHAKRAVARTY; SUNDAR, 2019;; MANN et al., 2020). Diante destes relatos dos pacientes se faz necessário o desenvolvimento de melhores terapias auxiliares que resolvam o problema de desconforto gerado pela dor e também seja mais efetivo de forma obtenha-se resultados melhore em menos tempo, como uma alternativa a esses tratamentos convencionais, temos o uso de filmes poliméricos (FP) (BOCXLAER et al., 2021; ALTAMURA et al., 2022;).

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é realizar o desenvolvimento e caracterização de filmes de acetato de celulose contendo o derivado espiro-acridínico AMTAC 06, com possível atividade leishmanicida.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

O acetato de celulose foi adquirido da Sigma-Aldrich[®] (San Luis, MO, EUA); O composto AMTAC 06 foi sintetizado no Laboratório de Desenvolvimento e Síntese

de Fármaco (LDSF) da Universidade Estadual da Paraíba. Acetona (Neon®, Suzano, SP, Brasil.

Métodos

Preparação de Filmes

Os filmes de acetato de celulose (FAC) foram preparados em uma concentração de 1,5% (p/p) dissolvendo este polímero em acetona para uma quantidade total de 5 mL do produto final no qual permaneceu em agitação magnética por 15 min. Posteriormente a solução foi vertida em placa de Petri e levada para refrigeração com temperatura entre 2 e 8 °C por um período de 24 h para remover o solvente.

Já os filmes incorporados com AMTAC 06 (FAMTAC06) foram preparados dissolvendo 10 mg do composto em 5 mL da solução de acetato de celulose, sob agitação magnética por 15 minutos e posterior refrigeração com temperatura entre 2 e 8 °C por um período de 24 h para remover o solvente.

Caracterização físico-química dos constituintes e filmes formados

Ensaio de Resistência ao Dobramento

A análise de resistência ao dobramento foi realizada para medir a flexibilidade dos filmes. O teste foi feito de forma manual dobrando repetidamente os filmes no mesmo ponto até que houvesse um rompimento ou até ser dobrado 300 vezes.

Grau de Intumescimento (GI)

Para análise do grau de intumescimento, os FAC e FAMTAC06 com tamanhos padronizados de 25 mm x 25 mm, foram pesados e individualmente imersos em 20 mL

de solução salina a 0,9% a 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 14 h. O percentual do GI dos filmes foi calculado de acordo com a Equação 1. A análise foi realizada em triplicata.

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

Onde: Mf = massa do filme molhado; Mo = massa inicial do filme

Molhabilidade por Medidas do Ângulo de Contato

Para realização do teste de molhabilidade, foi realizado o gotejamento solução salina nos filmes, retiradas fotografias da gota em contato com os filmes e a medição do ângulo de contato foi realizado no programa *Angle Calculator*. As análises foram realizadas em triplicata.

Microscopia Óptica (MO)

A microscopia óptica foi realizada em um microscópio óptico digital, modelo KH-1300 (Hirox®, Tóquio, Japão) de reflexão e transmissão com acessórios 3D e variação de 1050X e 3500X, acoplado a uma estação de análise de imagens. Os filmes FAC e FAMTAC06 foram analisados no microscópio e foram analisados a superfície dos filmes na tela de projeção acoplada.

Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As análises no MEV foram realizadas para os FAC e FAMTAC06 em um microscópio de bancada, modelo TM 1000 (HITACHI HIGH TECBOLOGIES). Os filmes foram preparados sem recobrimento metálico e observados com um aumento de 2000X.

Espectroscopia infravermelha de transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelhos com transformada de Fourier (ftir) (4000-650 cm^{-1}) foram obtidos usando um Spectrometer Spectrum TM 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} .

Difração de raios-X (XRD)

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.

Análise Térmica

Termogravimetria (TG) e termogravimetria derivada (DTG) e Análise térmica diferencial (DTA)

As curvas termogravimétricas e de análise térmica diferencial foram obtidas em um módulo termogravimétrico modelo SDT Q600 (TA Instruments[®], New Castle, Delaware, EUA). As amostras foram acondicionadas em cadinhos de alumina aberto, usando razão de aquecimento de 10 $^\circ\text{C. min}^{-1}$, e faixa de temperatura de 30 $^\circ\text{C}$ até 800 $^\circ\text{C}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 100 mL min^{-1} .

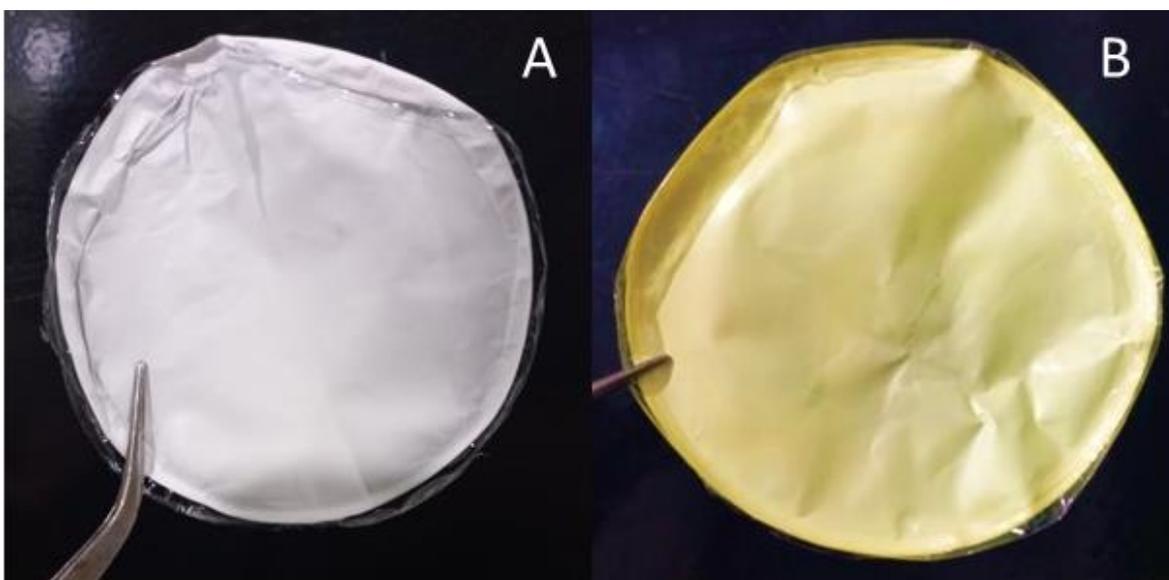
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desenvolvimento dos filmes

Para o desenvolvimento dos filmes foram feitos testes de membranas formadas com concentrações acima de 2% de acetato de celulose nos quais apresentaram espessura e propriedades mecânicas inadequadas para serem usados de forma tópica. Já os filmes desenvolvidos com 1,5% do polímero apresentaram macroscopicamente com aspecto homogêneo, demonstrando uma boa distribuição do AMTAC06 e com características sensoriais, elásticas e de flexibilidade otimizadas para uso tópico, conforme filmes desenvolvidos por Assis et al. (2021). O solvente escolhido foi a acetona pois foi a única testada que solubilizou o AMTAC 06.

O FAC (Figura 8), apresentou-se branco, enquanto que o FAMTAC06 apresentou cor amarelada, indicando a incorporação do AMTAC 06 (cor amarela) na matriz polimérica.

Figura 8 - FAC (A) e FAMTAC06 (B)



Ensaio de Resistência ao Dobramento

A resistência dobrável foi medida para demonstrar a flexibilidade dos filmes, visto que essa propriedade é importante no desenvolvimento de formulações curativas para promover uma aplicação mais segura e confortável destes na superfície da lesão cutânea (ZHOU et al., 2018; LUO et al., 2020). Foi possível constatar que os FAC se apresentaram mais frágeis que o sistema polimérico que contendo a molécula. Os

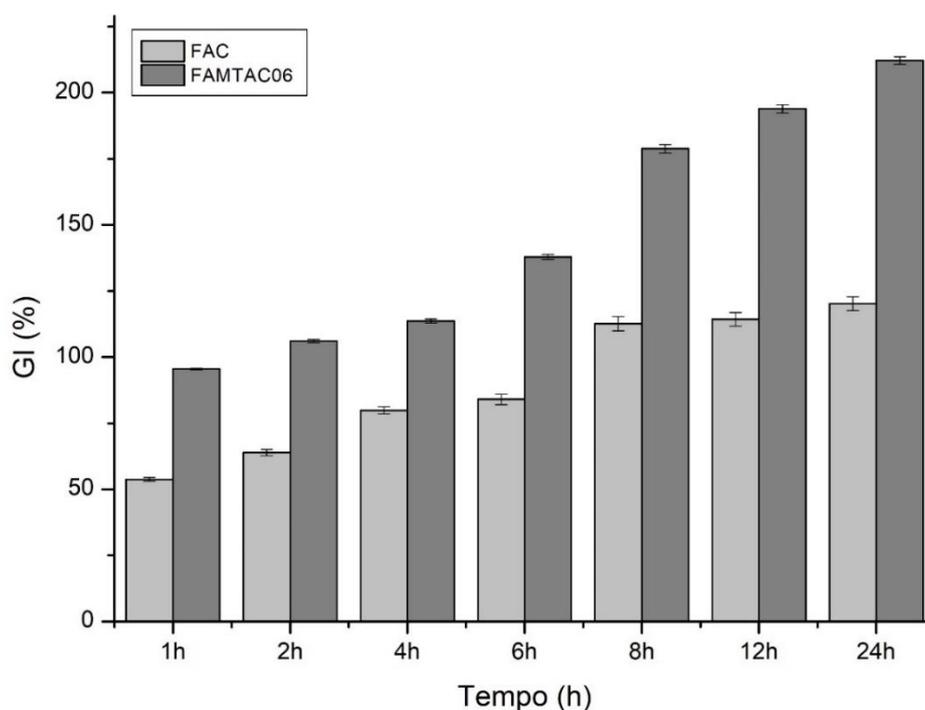
FAMTAC06 apresentaram uma média de 315 dobragens, enquanto que os FAC apresentaram uma média de 283 dobragens. Sendo assim a incorporação do AMTAC 06 gerou um sistema mais resistente, flexível e atrativos para o desenvolvimento de novos curativos para lesões cutâneas.

Grau de Intumescimento (GI)

Os resultados obtidos para o grau de intumescimento (Figura 9) demonstraram que ambos os filmes apresentaram um aumento do GI ao longo do tempo, chegando a um aumento de massa de aproximadamente 120 e 210 % para o FAC e FAMTAC06, respectivamente, ao final de 24 h. Sendo assim, o FAMTAC06 apresentou uma maior capacidade de absorção de água, o que é muito positivo para um curativo, que deve apresentar uma boa capacidade de absorção de água para evitar a desidratação tecidual quando é aplicado com a função de agir na cicatrização do tecido (CLAUS et al., 2020; LANG et al., 2022).

Tais resultados mostram que o AMTAC06 quando incorporado ao FAC, gera modificações benéficas no que diz respeito as características físico-químicas e, conseqüentemente, em sua funcionalidade, tornando-o adequado para o tratamento de lesões cutâneas.

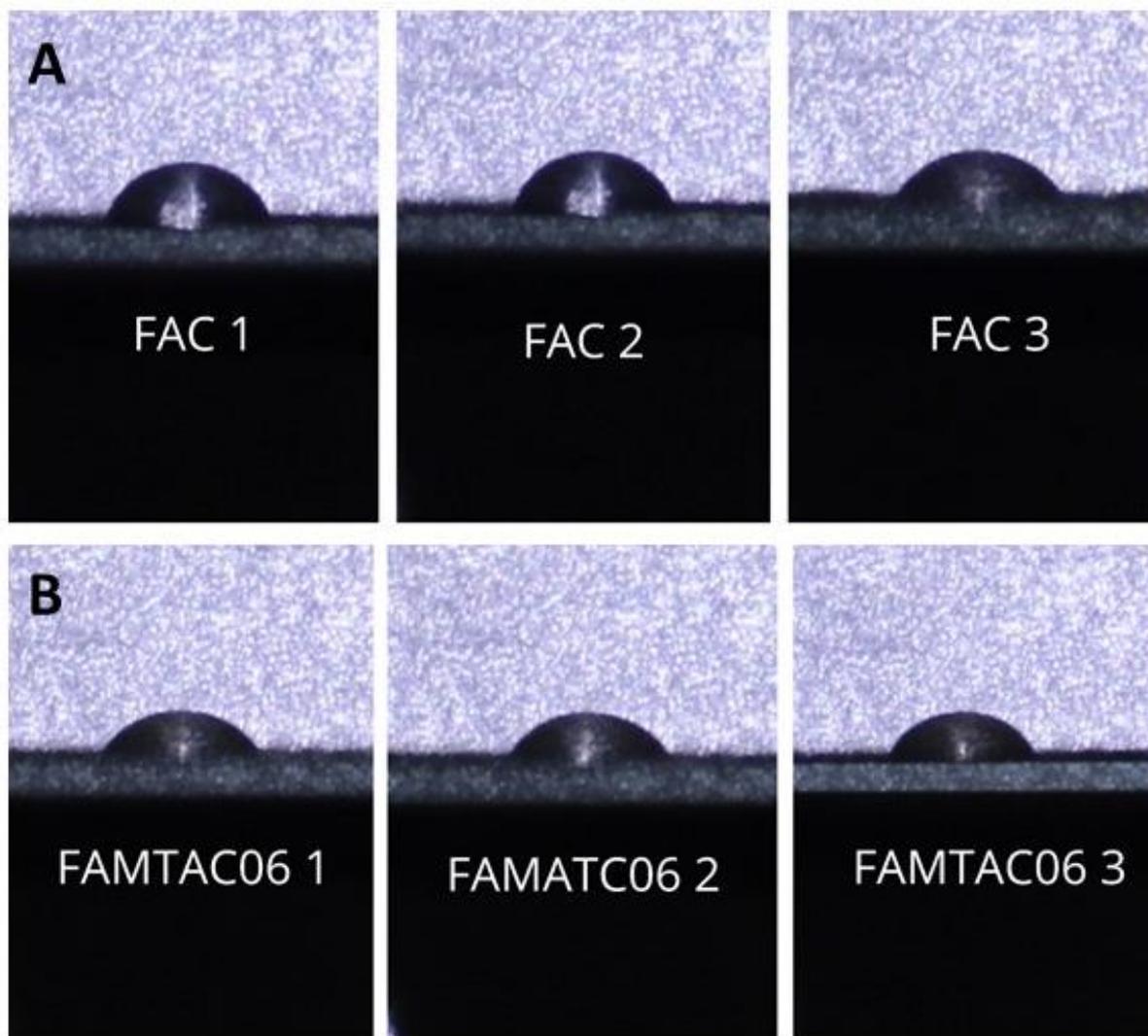
Figura 9 – Gráfico com os valores referente ao GI (%) dos filmes



Molhabilidade por Medidas do Ângulo de Contato

O conhecimento sobre o comportamento do material obtido é necessário para o desenvolvimento de produtos curativos, para isso a técnica consiste na medida do ângulo de contato da gota, para a avaliação de características de hidroflicidade e hidrofobicidade do material em estudo (RBIHI et al., 2020). A Figura 10 mostra as gotas formadas sob as superfícies dos filmes.

Figura 10 – Gotas formadas no FAC (A) e FAMTAC06 (B)



Os valores dos ângulos de contato do FAC e FAMTAC06 foram $57,83 \pm 4,19^\circ$ e $51,06 \pm 3,35^\circ$, respectivamente. Fato semelhante ao apresentado no estudo de Almeida et al. (2022), em que o mesmo apresentou resultados semelhantes na influência que o AC tem na formulação dos filmes, pois ao ser adicionado nas membranas gerou uma diminuição no ângulo de contato obtido, tornando esses novos filmes mais hidrofílicos

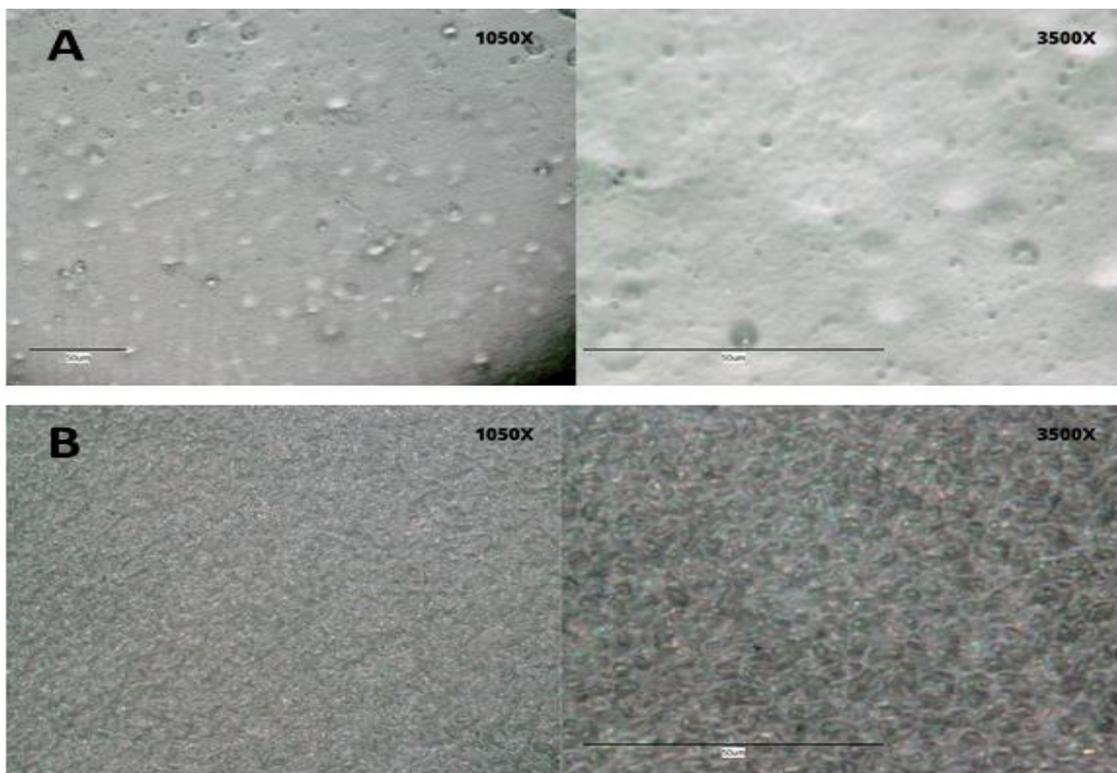
do que as membranas que não possuíam o AC, mostrando assim a sua característica de alta afinidade pela água.

Ambos os filmes apresentam caráter hidrofílico já que os valores observados possuem ângulo de contato inferior a 90° , corroborando com os resultados obtidos no teste de GI em que um curativo deve ter uma boa capacidade de absorção de água para evitar a desidratação tecidual, gerando um comportamento adequado para ser aplicado sobre a pele.

Microscopia Óptica (MO)

Os resultados da microscopia Óptica foram apresentados na Figura 11 mostra o FAC com os aumentos de 1050X e 3500X no qual apresenta-se de com a superfície contendo alguns poros arredondados e sem homogeneidade, assim como relatado no estudo de Assis (2020). Já o FAMTAC06 é possível verificar alterações morfológicas na superfície, como o surgimento de rugosidades acentuadas, quando comparada aos filmes sem a incorporação do fármaco, utilizando os mesmos aumentos. Essa rugosidade é indicativa da incorporação do AMTAC 06 na superfície do filme.

Figura 11 – MO do FAC (A) e do AMTAC06 (B) com aumento de 1050X e 3500X.

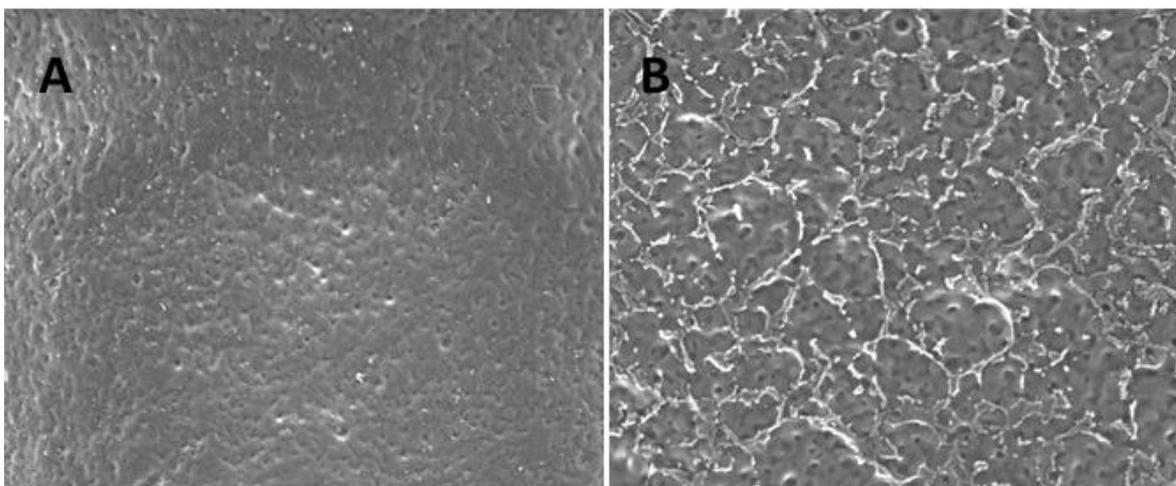


Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A análise da MEV possibilita uma melhor e mais detalhada observação da estrutura superficial para melhor entendimento da estrutura dos filmes. A Figura 12 apresenta as micrografias dos FAC e FAMTAC06 com um aumento de 2000X.

Assim como na microscopia óptica, o FAC apresenta alguns poros arredondados e sem homogeneidade por toda a superfície. O FAMTAC06 apresenta-se de forma amorfa também com a presença os poros arredondados e a não visualização dos cristais do fármaco evidenciando assim a incorporação do mesmo no filme.

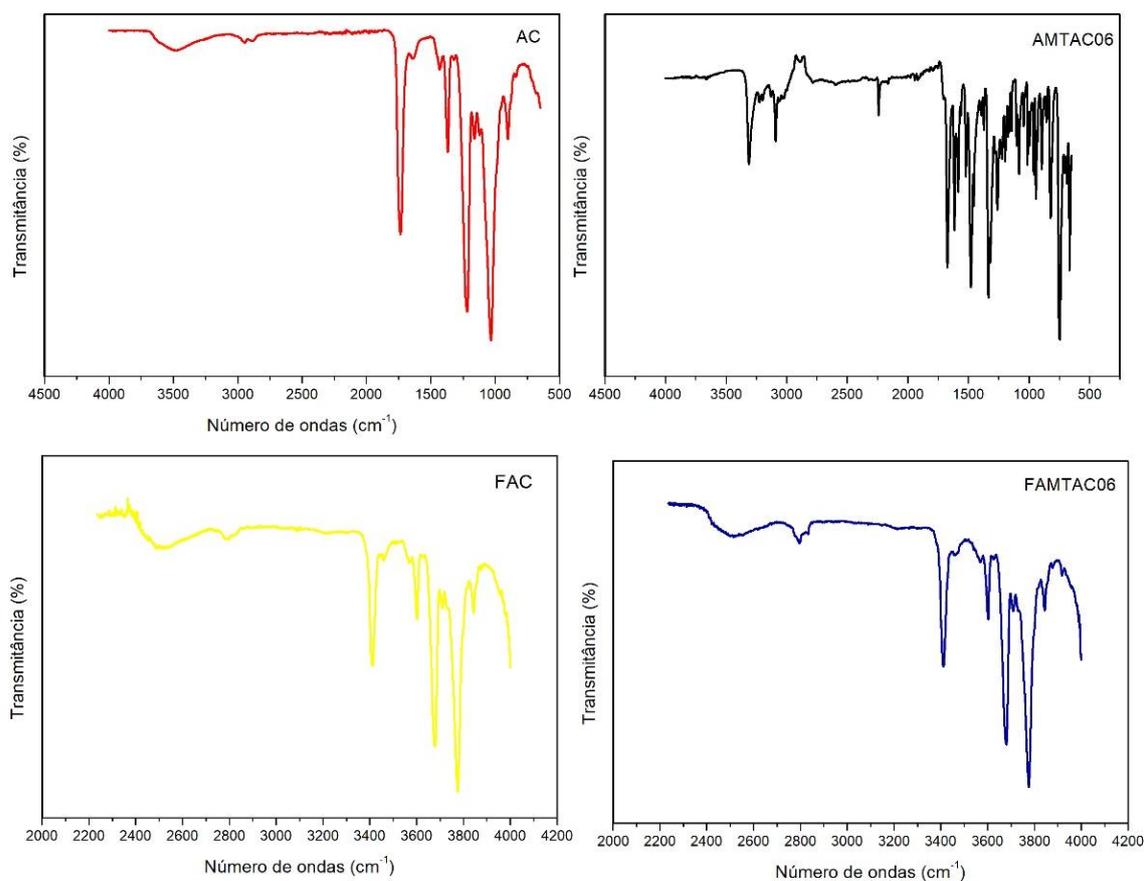
Figura 12- MEV do FAC (A) e FAMTAC06 (B) com aumento de 2000X



Espectroscopia infravermelha de transformada de Fourier (FTIR)

A Figura 13 e a Tabela 2 expressam as principais bandas observadas nos espectros de FTIR.

Figura 13- Espectro de FTIR do acetato de celulose (AC), AMTAC 06, filme de acetato de celulose (FAC) e filme contendo o AMTAC06 (FAMTAC06)



Na amostra de AC foi possível observar, em aproximadamente 3493 cm^{-1} , bandas de baixa intensidade características de estiramentos O-H do acetato de celulose. Em aproximadamente 2914 cm^{-1} , o espectro apresenta absorção característica de C-H e também de bandas em 1741 cm^{-1} representando possivelmente da carbonila de éster do fármaco. Em 1435 e 1365 cm^{-1} é possível observar a deformação de ligação CH₂ simétrico e CH₃ assimétrico, respectivamente, evidenciando a presença do polímero acetilado. Por último, as bandas características de material celulósico nas bandas de 1036 e 899 cm^{-1} atribuídas a ligação C-O da cadeia celulósica e ao estiramento da ligação glicosídica entre as unidades de glicose constituintes da celobiose. O perfil do FTIR do acetato de celulose foi mantido para os FAC e FAMTAC06, apenas com diminuição das intensidades.

Podemos observar que o espectro do AMTAC06 apresenta bandas de estiramento N-H em 3310 cm^{-1} e bandas na região de 2979 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos estiramentos de ligação C-H simétrico e assimétrico dos grupos metila e metileno. Houve detecção da banda do estiramento da nitrila ($\text{C}\equiv\text{N}$), que se apresentou em torno de 2239 cm^{-1} . O espectro também apresentou absorção na região de 1673 cm^{-1} que corresponde à deformação axial de C=O de amida, a qual apresentou maior intensidade na amostra isolada da molécula em comparação ao filme com o fármaco incorporado. Este evento pode ser justificado pela influência do polímero no fármaco através do processo de formação do filme. Foram observadas bandas nas regiões de 1616 e 1479 cm^{-1} referentes aos estiramentos de C=N e C=C. Em 751 cm^{-1} foi possível verificar uma banda existente que possivelmente corresponde ao haleto de arila. O espectro do FAMTAC06 apresentou-se com características mais semelhantes ao polímero AC, essa condição deve ser atribuída a concentrações mais elevadas do acetato na amostra em relação ao AMTAC06. e a incorporação do fármaco na matriz polimérica.

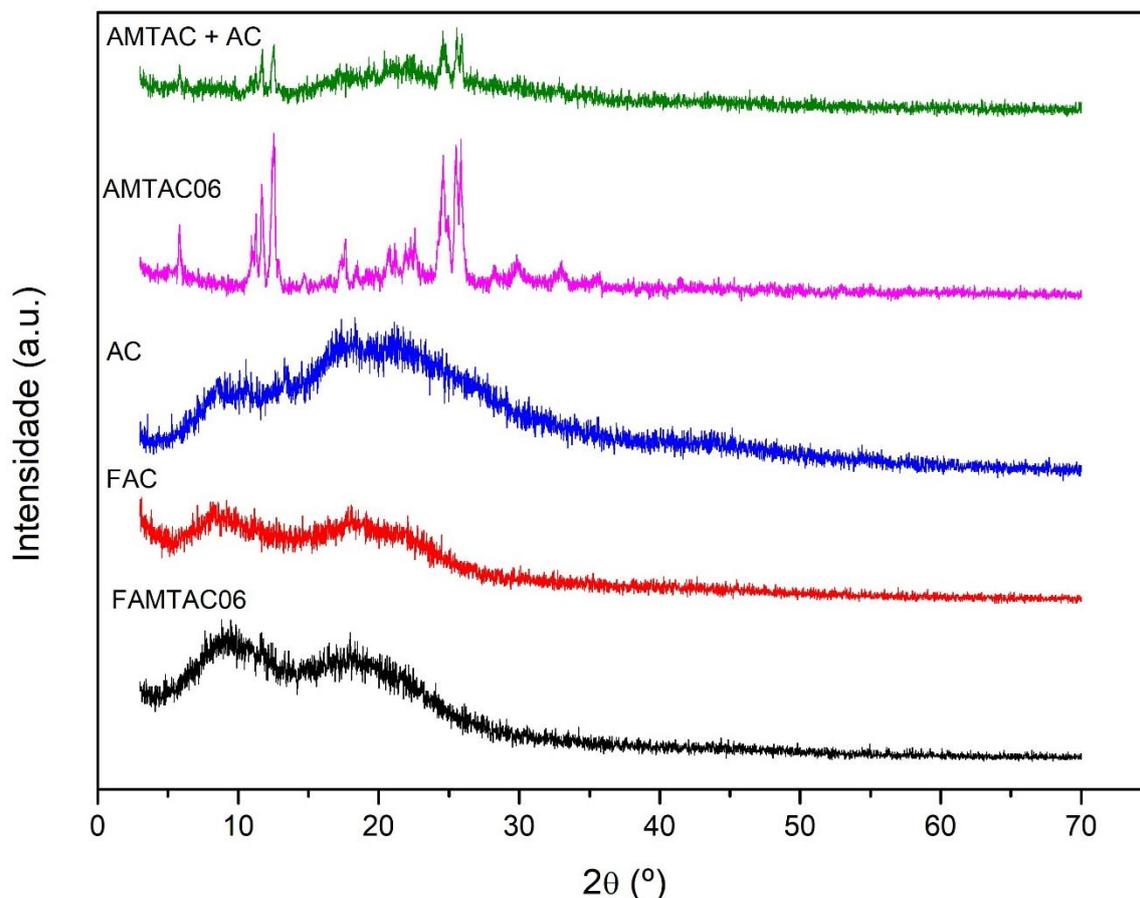
Tabela 1 – Principais bandas de observadas nos espectros de FTIR das amostras.

AMOSTRAS	O-H	N-H	C-H	C=O	C=C	H-O-H	AROMÁTICO	C-Cl
AC	3493	3493	2914	-	1465	899	-	
AMTAC06	-	3310	2979	1673	1479	-	751	667
FAC	3323	3323	2876	1655	1501	884	-	
FAMTAC06	3272	3272	2904	1614	1542	836	659	

Difração de raios-X (DRX)

Na Figura 14 abaixo podemos observar os difratogramas das amostras. O espectro do AMTAC exibiu reflexões cristalinas em $4,98^\circ$, $5,84^\circ$, $10,94^\circ$, $11,28^\circ$, $11,68^\circ$, $12,54^\circ$, $17,64^\circ$, $22,58^\circ$, $24,58^\circ$, $25,86^\circ$ e o do AC apresentou difrações em $8,36^\circ$, 10° , $13,28^\circ$, $17,56^\circ$, $22,08^\circ$, sendo as regiões de $8,36^\circ$ e $17,56^\circ$ que correspondem às regiões ordenadas e menos ordenadas do polímero. A estrutura do AC é composta por blocos de anéis de piranose (região ordenada) e domínios de grupos acetil pendentes (região descontínua) (RAICOPOL et al., 2019). A mistura física apresentou características semelhantes ao fármaco isolado, porém com diminuição da intensidade das reflexões.

Figura 14- Difratograma da mistura física (AMTAC + AC), AMTAC06, acetato de celulose (AC), filme de acetato de celulose (AC) e filme contendo AMTAC06 (FAMTAC06)



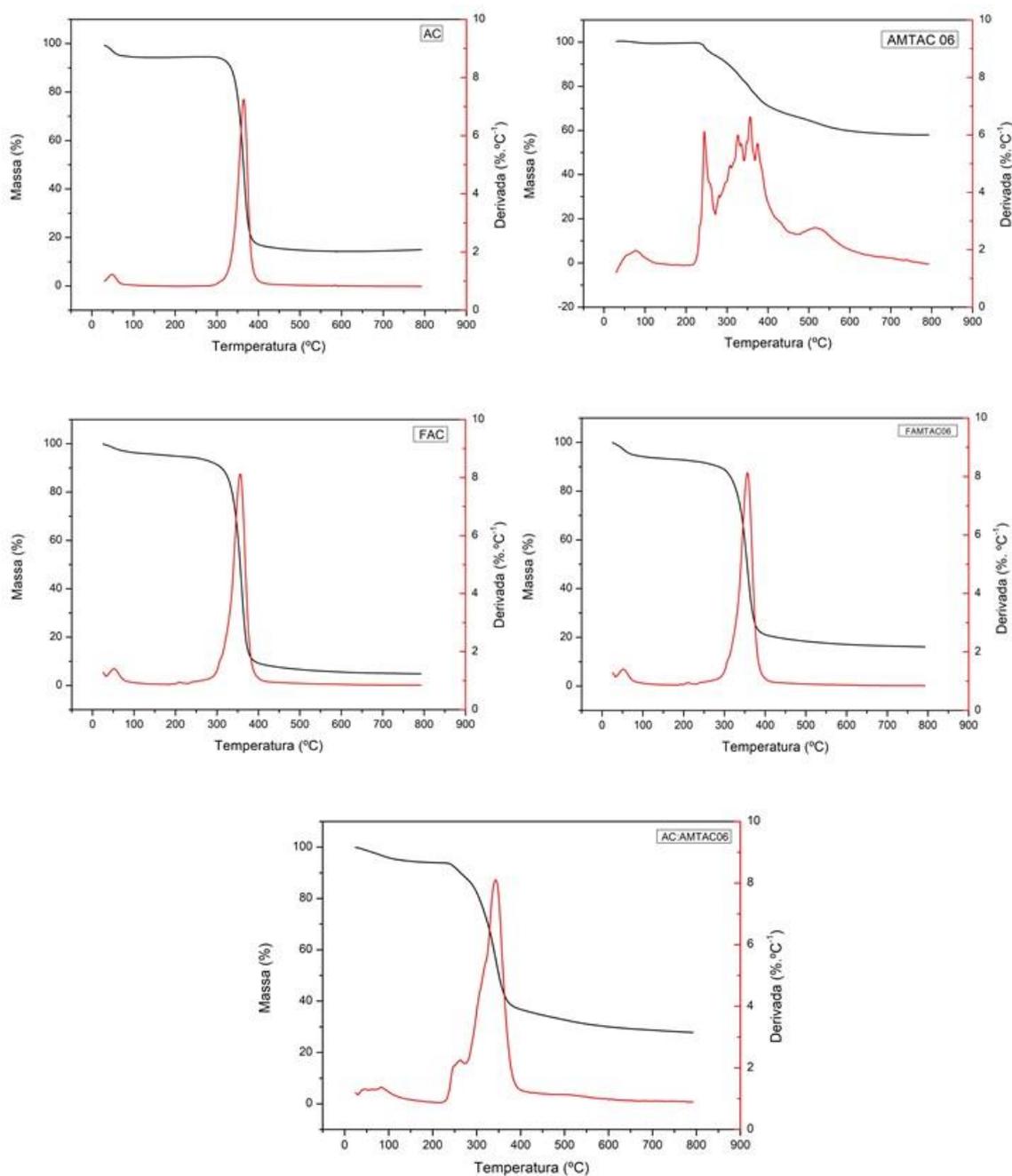
O FAC apresenta difrações semelhantes ao seu pó do polímero isolado, porém com uma diminuição na intensidade dos picos de difração, havendo um aumento no

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 difratograma do FAMTAC06 foi possível observar uma diminuição das reflexões cristalinas quando comparado ao pó isolado do AMTAC 06 e o aparecimento de dois halos em $8,04^\circ$, $17,98^\circ$. O surgimento desses halos pode ser explicado pela incorporação da molécula nos filmes, demonstrando, dessa forma, uma amorfização da mesma no FAMTAC06.

Análise Térmica

Termogravimetria (TG) e seu derivado (DTG)

Figura 15- Curvas de TG/DTG do acetato de celulose (AC), AMTAC06, filme de acetato de celulose (AC), filme contendo AMTAC06 (FAMTAC06) e mistura física (AC + AMTAC06)



A Figura 15 mostra as curvas de TG/DTG, onde podemos observar que a amostra de AC sofreu duas etapas de perda de massa (30,6 – 139,55 °C, $\Delta m = 5,02\%$; 291,53 – 402,58 °C, $\Delta m = 77,53\%$), sendo o primeiro evento característico de perda de compostos voláteis adsorvidos ao polímero ou água residual. Já o segundo evento onde ocorre a perda de 77,53% do polímero é descrita na literatura como correspondente à degradação da cadeia principal de celulose pela decomposição de ligações glicosídicas, despolimerização, desidratação e perda de grupos acetato, além da perda de grupos acetila presentes na estrutura seguida da cisão da cadeia polimérica e carbonização, restando uma massa residual de 16,48% (HANSSAN et al., 2019; PANDELE et al., 2020).

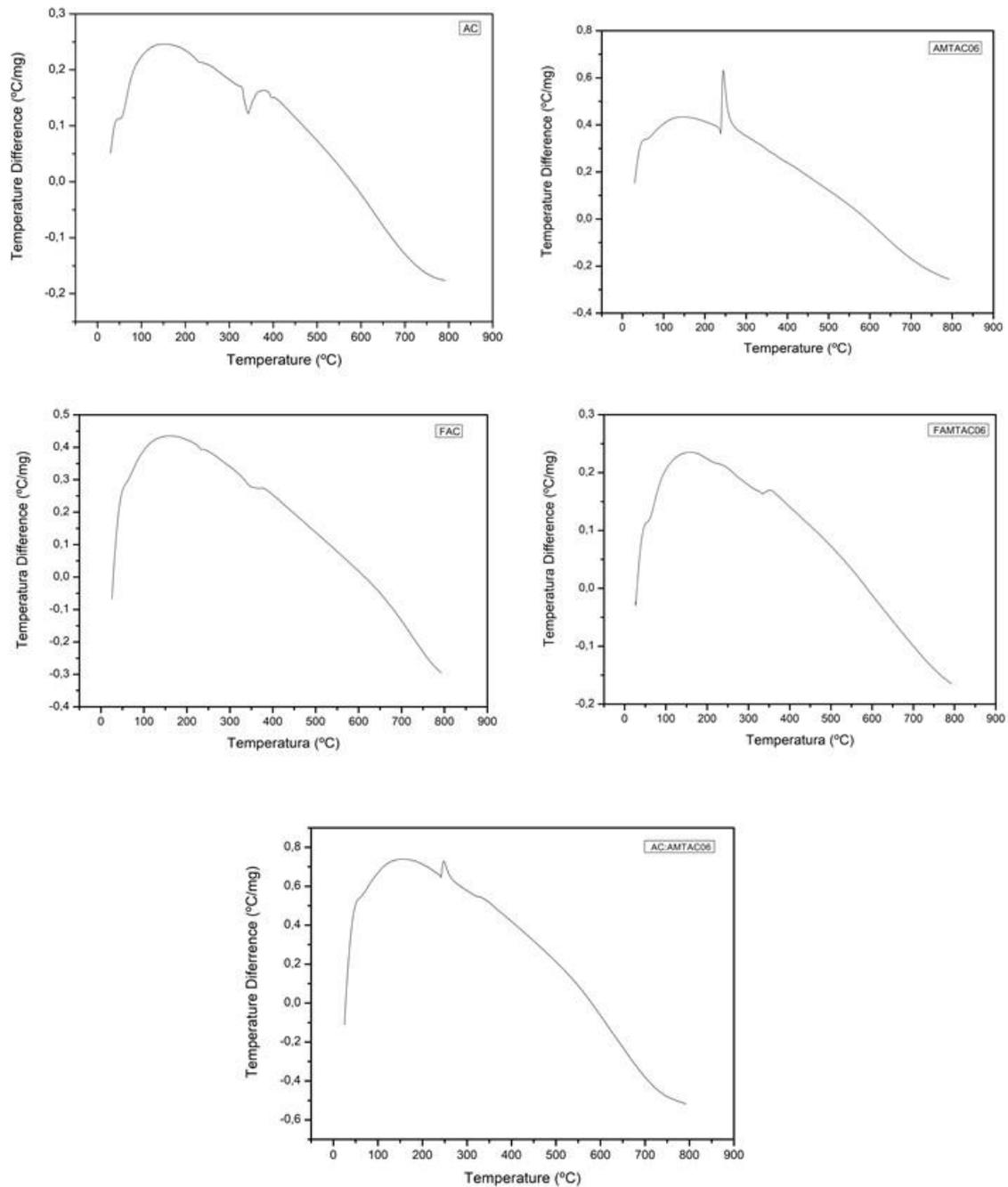
Na curva de TG/DTG do AMTAC06 observamos quatro etapas de perda de massa sendo o primeiro característico da evaporação de substâncias voláteis (30,09 – 104,77 °C, $\Delta m = 0,54\%$), o segundo (242,88 – 280,75°C, $\Delta m = 5,43\%$) e por fim as últimas duas etapas de degradação em 280,75 – 455,35 °C, $\Delta m = 26\%$; 473,59 – 562,31°C, $\Delta m = 5,03\%$.

A mistura física AC:AMTAC06 apresentou três etapas de degradação (24,83 – 80,68 °C, $\Delta m = 3,03\%$; 243,63 – 269,47°C, $\Delta m = 4,14\%$; 269,47 – 386,09 °C, $\Delta m = 51,24\%$), onde é possível observar características predominantes e semelhantes à perda de massa do polímero.

O FAC apresentou um perfil de perda de massa semelhante ao pó, com duas etapas de perda de massa (31,05 – 143,08 °C, $\Delta m = 3,87\%$; 301,09 – 452,87 °C, $\Delta m = 82,94\%$). E o FAMTAC06 apresentou dois eventos de perda de massa (27,06 – 117,73 °C, $\Delta m = 5,91\%$; 311,25 – 400,65 °C, $\Delta m = 65,65\%$), no qual observa-se a semelhança com o polímero isolado. É possível observar também que o primeiro evento acontece uma perda de massa relacionado aos componentes voláteis da estrutura dos filmes quando comparado ao pó do AC isolado, explicado pela maior quantidade desses componentes voláteis, como por exemplo a acetona que foi utilizada para elaboração dos filmes (ASSIS, 2020; KALAYCIOĞLU et al., 2020; MELO, 2021).

Análise Térmica Diferencial (DTA)

Figura 16- Curvas de DTA do acetato de celulose (AC), AMTAC06, filme de acetato de celulose (AC), filme contendo AMTAC06 (FAMTAC06) e mistura física (AC + AMTAC06)



A Figura 16 é referente as curvas de DTA, onde é possível observar o comportamento térmico do AC com três inflexões endotérmicas, sendo a primeira em

temperatura de fluxo em 52,04 °C (0,1129 °C/mg), a segunda em 223,58 °C (0,2136 °C/mg) e a última em 343,10 °C (0,122 °C/mg), nas quais as últimas duas são atribuídas à decomposição térmica de o acetato das cadeias de celulose (EL NEMR; RAGAB; EL SIKAILY, 2016).

O fármaco AMTAC06 apresentou três eventos exotérmicos: 48,67 °C (0,33 °C/mg), 131,85 °C (0,432 °C/mg) e 245,82 °C (0,635 °C/mg). Assim como a mistura física que também apresentou três eventos exotérmicos sendo eles em 51,25 °C (0,516 °C/mg), 142,97 (0,730 °C/mg) e 251,37 °C (0,730 °C/mg). Foi possível observar que os eventos térmicos na mistura física foram apresentados de forma mais predominantemente como os do AMTAC06.

Em relação aos filmes formados, o FAC apresentou dois picos endotérmicos, o primeiro em 231,92 °C (0,39 °C/mg) e o segundo em 351,44 °C (0,273 °C/mg) e o FAMTAC06 apresentou três picos endotérmicos: 48,27 °C (0,111 °C/mg), 226,36 °C (0,213 °C/mg) e 359,78 °C (0,168 °C/mg). Os dois apresentaram eventos térmicos semelhantes aos seus pós de forma isolada, mostrando assim a sua incorporação nos filmes.

Através da DTA é possível acompanhar os efeitos da variação de temperatura associados à alterações químicas ou físicas das amostras, como fusão, congelação, inversões de fases ou então reações de desidratação, decomposição, óxido-redução. No geral reações de cristalinizações, oxidações e algumas decomposições apresentam efeitos exotérmicos, enquanto que transições de fases, desidratações, reduções e algumas reações de decomposição produzem efeitos endotérmicos (PERREIRA, 2013).

Tabela 2 – Resultados de DTA e TG das amostras

Amostras	DTA			TG		
	Eventos	T _{PICO} (°C)	ΔT (°C/mg)	Etapas	Faixa de temperatura (°C)	Massa (%)
AC	1	52,04	0,112	1	30,6 – 139,55	5,02
	2	223,58	0,213			
	3	343,10	0,122	2	291,53 – 402,58	77,53
AMTAC06	1	48,67	0,330	1	30,09 – 104,77	0,54
	2	131,85	0,432	2	242,88 – 280,75	5,43
	3	245,82	0,635	3	280,75 – 455,35	26,0
				4	473,59 – 562,31	5,03
AC:AMTAC06	1	51,25	0,516	1	24,83 – 80,68	3,03
	2	142,97	0,730	2	243,63 – 269,47	4,14
	3	251,37	0,730	3	269,47 – 386,09	51,24
FAC	1	231,92	0,390	1	31,05 – 143,08	3,87
	2	351,44	0,273	2	301,09 – 452,87	82,94
FAMTAC06	1	48,27	0,111	1	27,06 – 117,73	5,91
	2	226,36	0,213			
	3	359,78	0,168	2	311,25 – 400,65	65,65

CONCLUSÕES

Através das caracterizações termoanalíticas e espectroscópicas tanto dos pós isolados quanto dos filmes formados, foi possível constatar a viabilidade da formulação do filme polimérico contendo o AMTAC 06 por apresentar características físico-químicas apropriadas, relacionados às interações do AC e AMTAC06, assim como a elucidação estrutural do fármaco e seu comportamento quando incorporado ao filme através da cristalinidade/amorfismo, atendendo o objetivo de desenvolver uma proposta de inovação de formas farmacêuticas para ser usado nos curativos tópicos utilizados no tratamento complementar a leishmaniose tegumentar. Necessitando assim de realização de liberação *in vitro* e experimentos *in vivo* para completar os resultados já obtidos neste trabalho.

REFERÊNCIAS

- ABADÍAS-GRANADO, I. et al. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 112, n. 7, p. 601–618, 2021.
- ALMEIDA, A. P. C. et al. Crosslinked bacterial cellulose hydrogels for biomedical applications. **European Polymer Journal**, v. 177, 2022.
- ALTAMURA, F. et al. The current drug discovery landscape for trypanosomiasis and leishmaniasis: Challenges and strategies to identify drug targets. **Drug Development Research**, v. 83, n. 2, p. 225–252, 2022.
- ARONSON, N. E.; JOYA, C. A. Cutaneous Leishmaniasis: Updates in Diagnosis and Management. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, n. 1, p. 101–117, 2019.
- ARULEBA, R. T. et al. Can we harness immune responses to improve drug treatment in leishmaniasis? **Microorganisms**, v. 8, n. 7, p. 1–20, 2020.
- ASSIS, A. C. L. **Filmes de acetato de celulose contendo derivado n-acilidrazônico para tratamento de lesões cutâneas**. 2020. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2020.
- ASSIS, R. Q. **Filmes ativos à base de acetato de celulose com adição de licopeno, norbixina ou zeaxantina**. 2021. 122 f. Tese (Doutorado em Ciências e Tecnologias de alimentos) - Instituto de Ciência e Tecnologia de alimentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.
- ASSIS, A. C. L. et al. N-acylhydrazone Derivative-Loaded Cellulose Acetate Films: Thermoanalytical , Spectroscopic. **Polymers**, v. 13, n. 14, p. 2345, 2021.
- AZIM, M. et al. Therapeutic advances in the tropical treatment of cutaneous

- leishmaniasis: a review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3, p. 9099, 2021.
- BARROS, C. F.; LIMA, I. A.; BUNHAK, E. J. Polymeric films for wounds management: a review: Películas poliméricas en el tratamiento de heridas: una revisión. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. 1-9, 2022.
- BASTOLA, A. et al. A case of high altitude cutaneous leishmaniasis in a non-endemic region in Nepal. **Parasitology International**, v. 74, n. 2, p. 101991, 2020.
- BRUMBERG, V. et al. Modern wound dressings: Hydrogel dressings. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, 2021.
- CHAKRAVARTY, J.; SUNDAR, S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 20, n. 10, p. 1251–1265, 2019.
- CLAUS, J. et al. Swelling characteristics and biocompatibility of ionic liquid based hydrogels for biomedical application. **PLoS One**, v. 15, n. 4, p. 231421, 2020.
- DANNENBERG, G. S. et al. Essential oil from pink pepper as an antimicrobial component in cellulose acetate film: Potential for application as active packaging for sliced cheese. **LWT - Food Science and Technology**, v. 81, p. 314–318, 2017.
- EL NEMR, A.; RAGAB, S.; EL SIKAILY, A. Testing zinc chloride as a new catalyst for direct synthesis of cellulose di- and tri-acetate in a solvent free system under microwave irradiation. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 1058–1067, 2016.
- FREITES, C. O. et al. First case of diffuse leishmaniasis associated with leishmania panamensis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 11, p. 1–3, 2018.
- GONÇALVES, S. V. C. B.; COSTA, C. H. N. Treatment of cutaneous leishmaniasis with thermotherapy in Brazil: An efficacy and safety study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 3, p. 347–355, 2018.
- GOUVÊA, D. M. et al. Acetate cellulose film with bacteriophages for potential antimicrobial use in food packaging. **LWT - Food Science and Technology**, v. 63, n. 1, p. 85–91, 2015.
- HANSSAN, M. et al. Nanocomposite Film Based on Cellulose Acetate and Lignin-Rich Rice Straw Nanofibers. **Materiais**, v. 12, n. 4, pág. 595, 2019.
- HOSSEINI, M. S.; NABID, M. R. Synthesis of chemically cross-linked hydrogel films based on basil seed (*Ocimum basilicum* L.) mucilage for wound dressing drug delivery applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 163, p. 336–347, 2020.
- ISCUISSAT, V. B. **Estudo das propriedades físico-químicas de nanocristais de celulose após reação de oxidação utilizando n-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (tempo)**. 2020. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Engenharia de Materiais) - Instituto latino-americano de tecnologia, infraestrutura e território (ilatit), Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2020.

KALAYCIOĞLU, Z. et al. Antibacterial nano cerium oxide/chitosan/cellulose acetate composite films as potential wound dressing. **European Polymer Journal**, v. 133, n. March, p. 1–7, 2020.

LANG, M. et al. Swelling and residual bond orientation of polymer model gels: the entanglement-free limit. **Macromolecules**, v. 55, n. 14, p. 5997-6014, 2022.

LIU, Y. et al. A review of cellulose and its derivatives in biopolymer-based for food packaging application. **Trends in Food Science and Technology**, v. 112, n. 11, p. 532–546, 2021.

LOPES, P. P. **Sistema de liberação de substâncias à partir de filmes nanotexturizados de TiO₂**. 2021. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências dos materiais) - Centro de Ciências e Tecnologia para a Sustentabilidade, Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba, 2021.

LUO, R. et al. A simple strategy for high stretchable, flexible and conductive polymer films based on PEDOT:PSS-PDMS blends. **Organic Electronics**, v. 76, n. 4, p. 105451, 2020.

MA, J.; WANG, Y.; LU, R. Mechanism and Application of Chitosan and Its Derivatives in Promoting Permeation in Transdermal Drug Delivery Systems: A Review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 4, p. 459, 2022.

MANN, S. et al. Case Report: Cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Two Travelers Successfully Treated with Miltefosine. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 3, p. 1081–1084, 2020.

MANN, S. et al. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 8, n. 2, p. 121–132, 2021.

MELO, D. F. Desenvolvimento e caracterização de filmes de quitosana/álcool polivinílico contendo sulfadiazina de prata e um derivado n-acilidrazônico. 2021. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2021.

NUUTILA, K.; ERIKSSON, E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. **Advances in Wound Care**, v. 10, n. 12, p. 685–698, 2021.

PACHECO, C. C. **Estudo das propriedades térmicas, estruturais e fotocromicas do acetato de celulose contendo ácido fosfotungstico**. 2022. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Química Industrial) - Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade federal de São Paulo – UNIFESP, Diadema, 2022.

PANDELE, A. M. et al. Separation and Purification Technology Surface modified cellulose acetate membranes for the reactive retention of tetracycline. **Separation and Purification Technology**, v. 249, n. January, p. 117145, 2020.

- PERREIRA, T. M. M. Caracterização térmica (TG / DTG , DTA , DSC , DSC-fotovisual) hormônios bioidênticos (estriol e estradiol). 2013. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.
- PRADHAN, S. et al. Treatment options for leishmaniasis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 47, n. 3, p. 516–521, 2022.
- 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.
- RBIHI, S. et al. Contact Angle Measurements of Cellulose based Thin Film composites: wettability, surface free energy and surface hardness. **Surfaces and Interfaces**, v. 21, n. 9, p. 100708, 2020.
- ROATT, B. M. et al. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 21, p. 8965–8977, 2020.
- SALAMOVA, L. A. et al. Cutaneous Leishmaniasis And Concomitant Tissue Helminthiasis. **ResearchJet Journal of Analysis and Inventions**, v. 2, n. 03, p. 64-72, 2021.
- SASIDHARAN, S.; SAUDAGAR, P. Leishmaniasis: where are we and where are we heading? **Parasitology Research**, v. 120, n. 5, p. 1541–1554, 2021.
- SCHNAIDER, J. M.; BORGES, B. E. Brown adipose tissue in adults as a study target in the development of new therapies for the management and treatment of obesity: an integrative review. **Rev Med**, v. 100, n. 5, p. 460–471, 2021.
- SERAFIM, T. D. et al. Leishmaniasis: the act of transmission. **Trends in Parasitology**, v. 37, n. 11, p. 976–987, 2021.
- SIKORSKA, K. et al. Misdiagnosis and inappropriate treatment of cutaneous leishmaniasis: a case report. **Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines**, v. 8, n. 1, p. 1–5, 2022.
- VAN BOCXLAER, K. et al. Film-forming systems for the delivery of dndi-0690 to treat cutaneous leishmaniasis. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 4, p. 1–14, 2021.
- VATANPOUR, V. et al. Cellulose acetate in fabrication of polymeric membranes: A review. **Chemosphere**, v. 295, n. 11, 2022.
- ZHENG, T. et al. PHBV-graft-GMA via reactive extrusion and its use in PHBV/nanocellulose crystal composites. **Carbohydrate Polymers**, v. 205, n. 9, p. 27–34, 2019.
- ZHOU, B. et al. Continuously fabricated transparent conductive polycarbonate/carbon nanotube nanocomposite films for switchable thermochromic applications. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 6, n. 31, p. 8360–8371, 2018.

5 PANDEMIA DA COVID-19

O cenário da pandemia da COVID-19 afetou de forma direta no desenvolvimento deste trabalho, visto que logo no início que ingressei no programa de pós-graduação (março 2020) iniciou-se o quadro de pandemia e todos os laboratórios da UEPB foram fechados, ficando impossibilitada a entrada no mesmo para realização dos ensaios da pesquisa.

Em outubro/2020, sete meses após a matrícula, quando os casos de COVID-19 tiveram redução significativa, houve um retorno ao laboratório seguindo todos os protocolos de segurança, onde de fato a pesquisa de bancada foi iniciada. A proposta inicial deste trabalho era a obtenção do acetato de celulose a partir da extração da *Nopalea cochenillifera* Salm-Dyck (palma forrageira), no qual consistia em várias etapas de extração. Então em outubro/2020 foi iniciada essa pela etapa de extração da celulose através da remoção de extrativos solúveis em solventes orgânicos, remoção de extrativos solúveis em água, processo de *acetosolvee* e branqueamento da polpa. Porém, em dezembro de 2020, veio a segunda onda da pandemia e novamente foi necessário um novo afastamento social e, conseqüentemente, o afastamento de todos dos experimentos laboratoriais.

Em fevereiro de 2021, conseguimos voltar a frequentar o laboratório e continuar com os processos de extração. Porém outro problema surgiu, a falta de alguns solventes específicos necessários na pesquisa. Eram solventes controlados pela polícia federal e exército e a burocracia nos impediu de adquiri-los. Então foi necessário a modificação da origem do acetato de celulose utilizado para produção dos filmes.

Além das etapas de extração do acetato de celulose ser afetada, a síntese da molécula utilizada, AMTAC-06, também foi atingida pelo mesmo motivo de falta de solventes ocasionando uma diminuição na quantidade dessa molécula para realizar a pesquisa.

A pandemia gerou uma dificuldade no desenvolvimento deste trabalho como um todo. Nem o nosso laboratório, nem os dos parceiros estavam funcionando em sua plenitude, o que ocasionou, em muitos casos, atrasos na caracterização dos nossos produtos.

6 CONCLUSÕES

- A obtenção dos filmes de acetato de celulose com e sem AMTAC 06 se mostrou eficaz utilizando o método *casting*.
- A molécula AMTAC 06 promoveu uma melhor performance relacionado as propriedades físico-químicas e otimização nas propriedades mecânicas, visto que os FAMTAC06 apresentaram respostas mais satisfatórias no teste de resistência ao dobramento e molhabilidade, quando comparados aos FAC.
- Os FAMTAC06 se caracterizaram microscopicamente pela efetiva incorporação no filme polimérico.
- Através das técnicas espectroscópicas (FTIR e DRX) e as termoanalíticas (TG/DTG e DTA) utilizadas foi possível avaliar os componentes isolados, mistura física dos pós e filmes formados. Os resultados mostram que a combinação do AMTAC 06 com o polímero não apresentou incompatibilidade, tornando-se uma proposta inovadora e complementar para o tratamento das lesões cutâneas proveniente da leishmaniose tegumentar.
- O cenário da pandemia COVID-19 interferiu bastante no desenvolvimento da pesquisa, necessitando assim, de posterior análises de liberação *in vitro*, estudo de biocompatibilidade e testes de atividades *in vivo*.

REFERÊNCIAS

- ABDOLI, A. et al. Viscerotropic leishmaniasis: a systematic review of the case reports to highlight spectrum of the infection in endemic countries. **Parasitology Open**, v. 4, p. 1 - 14, 2018.
- AL-JAPAIRAI, K. et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 587, n. 7, p. 119673, 2020.
- AHN, S. et al. Alfalfa Nanofibers for Dermal Wound Healing. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 11, n. 37, p. 33535–33547, 2019.
- AKBARI, M.; ORYAN, A.; HATAM, G. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A Review. **Acta Tropica**, v. 172, n. January, p. 86–90, 2017.
- ALBINO, S. L. **Desenvolvimento e Avaliação preliminar de novos derivados espiro-acridínicos com potencial atividade antileishmania**. 2017. 72 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2017.
- ALESI, L. S. **Síntese e caracterização de membrana de acetato de celulose obtida a partir da polpa acetossolve da madeira de *Schizolobium parahyba* (Vell.) Blake**. 2019. 88 f. Dissertação (Mestrado em planejamento e uso dos recursos renováveis) - Centro de Ciências e Tecnologias para a Sustentabilidade, Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba, 2019.
- ALMEIDA, F. S. **Estudo *in silico* com possíveis alvos terapêuticos e *in vitro* anti-leishmania de derivados espiro-acridínicos**. 2018. 119 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2018.
- ALMEIDA, S. M. V. et al. New spiro-acridines: DNA interaction, antiproliferative activity and inhibition of human DNA topoisomerases. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 467–475, 2016.
- ALMEIDA, F. S. et al. In vitro anti-Leishmania activity and molecular docking of spiro-acridine compounds as potential multitarget agents against *Leishmania infantum*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 49, n. 3, 2021.
- ANTUNES, A. F. V. **Sistemas nanoparticulados aplicados à dermatocósmica**. 2016. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêutica) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2016.
- ARBOLEDA, M. et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate: A case series. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, n. 12, p. 2, 2019.
- ARONSON, N. et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American Society of tropical medicine and hygiene (ASTMH). **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 1, p. 24–45, 2017.

ARONSON, N. E.; JOYA, C. A. Cutaneous Leishmaniasis: Updates in Diagnosis and Management. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, n. 1, p. 101–117, 2019.

ARROYO, A. A. et al. Open-label clinical trial comparing the clinical and economic effectiveness of using a polyurethane film surgical dressing with gauze surgical dressings in the care of post-operative surgical wounds. **International Wound Journal**, v. 12, n. 3, p. 285–292, 2015.

ARULEBA, R. T. et al. Can we harness immune responses to improve drug treatment in leishmaniasis? **Microorganisms**, v. 8, n. 7, p. 1–20, 2020.

ASSIS, A. C. L. **Filmes de acetato de celulose contendo derivado n-acilidrazônico para tratamento de lesões cutâneas**. 2020. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2020.

ASSIS, R. Q. **Filmes ativos à base de acetato de celulose com adição de licopeno, norbixina ou zeaxantina**. 2021. 122 f. Tese (Doutorado em Ciências e Tecnologias de alimentos) - Instituto de Ciência e Tecnologia de alimentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

AZIMI, B. et al. Bio-based electrospun fibers for wound healing. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 11, n. 3, 2020.

BAILEY, F. et al. A new perspective on cutaneous leishmaniasis—Implications for global prevalence and burden of disease estimates. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 8, p. 2–6, 2017.

BARROS, C. F.; LIMA, I. A.; BUNHAK, E. J. Polymeric films for wounds management: a review: Películas poliméricas en el tratamiento de heridas: una revisión. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. 1-9, 2022.

BASTOLA, A. et al. A case of high altitude cutaneous leishmaniasis in a non-endemic region in Nepal. **Parasitology International**, v. 74, n. February 2019, p. 101991, 2020.

BERNARDO F; SANTOS K; SILVA D. Pele: Alterações Anatômicas E Fisiológicas Do Nascimento À Maturidade. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, p. 1221–1233, 2019.

BOLLAG, W. B. et al. Aquaporin-3 in the epidermis: More than skin deep. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 318, n. 6, p. C1144–C1153, 2020.

BRUMBERG, V. et al. Modern wound dressings: Hydrogel dressings. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, 2021.

CANDIDO, R. G.; GODOY, G. G.; GONÇALVES, A. Characterization and application of cellulose acetate synthesized from sugarcane bagasse. **Carbohydrate Polymers**, v. 167, p. 280–289, 2017.

CAO, L. et al. A novel process for obtaining high quality cellulose acetate from green

- landscaping waste. **Journal of Cleaner Production**, v. 176, p. 338–347, 2018.
- CARVALHO, D. D. M. et al. Filme ativo de acetato de celulose incorporado com nanosuspensão de curcumina. **Polimeros**, v. 27, p. 70–76, 2017.
- CAVALCANTE. Human visceral leishmaniasis: epidemiological, temporal and spatial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. n. 7, 2019, p. 1–10, 2020.
- CHAKRAVARTY, J.; SUNDAR, S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 20, n. 10, p. 1251–1265, 2019.
- CHENG, H. et al. Sprayable hydrogel dressing accelerates wound healing with combined reactive oxygen species-scavenging and antibacterial abilities. **Acta Biomaterialia**, v. 124, p. 219–232, 2021.
- CHOUHAN, D. et al. Emerging and innovative approaches for wound healing and skin regeneration: Current status and advances. **Biomaterials**, v. 216, n. 5, p. 119267, 2019.
- COSTA, N. N. et al. Polymeric films containing pomegranate peel extract based on PVA/starch/PAA blends for use as wound dressing: In vitro analysis and physicochemical evaluation. **Materials Science and Engineering C**, v. 109, n. 10, 2019, 2020.
- CRINI, G. Historical review on chitin and chitosan biopolymers. **Environmental Chemistry Letters**, v. 17, n. 4, p. 1623–1643, 2019.
- CRUZ, G. S. Leishmaniose tegumentar americana: aspectos clínicos, epidemiológicos e influência de fatores predisponentes. 2016. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Enfermagem) - Universidade da Integração Nacional da Lusofonia Afro Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Acarape, 2016.
- DABIRI, G.; DAMSTETTER, E.; PHILLIPS, T. Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics. **Advances in Wound Care**, v. 5, n. 1, p. 32–41, 2016.
- DĄBROWSKA, A. K. et al. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. **Skin Research and Technology**, v. 24, n. 2, p. 165–174, 2018.
- DANNENBERG, G. DA S. et al. Essential oil from pink pepper as an antimicrobial component in cellulose acetate film: Potential for application as active packaging for sliced cheese. **LWT - Food Science and Technology**, v. 81, p. 314–318, 2017.
- DANTAS, J. S. et al. Health-related quality of life predictors in people with chronic wounds. **Journal of Tissue Viability**, 2022.
- FREITAS, R. R. M.; SENNA, A. M.; BOTARO, V. R. Influence of degree of substitution on thermal dynamic mechanical and physicochemical properties of cellulose acetate. **Industrial Crops and Products**, v. 109, n. March, p. 452–458, 2017.

- DHIVYA, S.; PADMA, V. V.; SANTHINI, E. Wound dressings - A review. **BioMedicine (Netherlands)**, v. 5, n. 4, p. 24–28, 2015.
- DIAS, E. M. F. A. Associação de produtos naturais e anfotericina b para o tratamento da leishmaniose visceral. 2018. 58 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicada) – Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Biomédicas, Uberlândia, 2018.
- DICKINSON, L. E.; GERECHT, S. Engineered biopolymeric scaffolds for chronic wound healing. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. 8, 2016.
- DU, H. et al. Cellulose nanocrystals and cellulose nanofibrils based hydrogels for biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 209, n. November 2018, p. 130–144, 2019.
- DUMITRIU, C. et al. Production and characterization of cellulose acetate – titanium dioxide nanotubes membrane fraxiparinized through polydopamine for clinical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 181, n. 8, p. 215–223, 2018.
- ELLIS, S.; LIN, E. J.; TARTAR, D. Immunology of Wound Healing. **Current Dermatology Reports**, v. 7, n. 4, p. 350–358, 2018.
- ENGLERT, C. et al. Pharmapolymers in the 21st century: Synthetic polymers in drug delivery applications. **Progress in Polymer Science**, v. 87, p. 107–164, 2018.
- FARINA, J. M. et al. Leishmaniasis and Heart. **Archivos de Cardiologia de Mexico**, v. 92, n. 1, p. 85–93, 2022.
- FREITES, C. O. et al. First case of diffuse leishmaniasis associated with leishmania panamensis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 11, p. 1–3, 2018.
- FRYKBERG, R. G.; BANKS, J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. **Advances in Wound Care**, v. 4, n. 9, p. 560–582, 2015.
- GALLUZZI, L. et al. Real-time PCR applications for diagnosis of leishmaniasis. **Parasites and Vectors**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 2018.
- GHOSH, P. et al. Evaluation of diagnostic performance of rK28 ELISA using urine for diagnosis of visceral leishmaniasis. **Parasites and Vectors**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2016.
- GIANINO, E.; MILLER, C.; GILMORE, J. Smart wound dressings for diabetic chronic wounds. **Bioengineering**, v. 5, n. 3, 2018.
- GOMES, J. N. S. **Estudo *in silico* de derivados acridínicos com potencial atividade antitumoral**. 2019. 110 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campina Grande, 2019
- GONÇALVES, S. V. C. B.; COSTA, C. H. N. Treatment of cutaneous leishmaniasis

with thermotherapy in Brazil: An efficacy and safety study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 3, p. 347–355, 2018.

GOUVÊA, D. M. et al. Acetate cellulose film with bacteriophages for potential antimicrobial use in food packaging. **LWT - Food Science and Technology**, v. 63, n. 1, p. 85–91, 2015.

GOUVEIA, R. G. **Síntese, caracterização estrutural e avaliação de possíveis mecanismos de ação dos derivados espiro-acridínicos**. 2017. 131 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campina Grande, 2017.

GRADONI, L. A Brief Introduction to Leishmaniasis Epidemiology. **The leishmaniases: old neglected tropical diseases**. p. 1–13, 2018.

GREGORIO, A. W. et al. Cutaneous schistosomiasis and leishmaniasis coinfection: a case report. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 9, p. 1781–1783, 2019.

GU, Y. et al. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. **Ageing Research Reviews**, v. 59, n. 2, p. 101036, 2020.

HAMDAN, S. et al. Nanotechnology-Driven Therapeutic Interventions in Wound Healing: Potential Uses and Applications. **ACS Central Science**, v. 3, n. 3, p. 163–175, 2017.

HAN, G.; CEILLEY, R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. **Advances in Therapy**, v. 34, n. 3, p. 599–610, 2017.

HAO, Y. et al. Bio-multifunctional alginate/chitosan/fucoidan sponges with enhanced angiogenesis and hair follicle regeneration for promoting full-thickness wound healing. **Materials and Design**, v. 193, p. 108863, 2020.

HASATSRI, S. et al. Comparison of the Morphological and Physical Properties of Different Absorbent Wound Dressings. **Dermatology Research and Practice**, v. 2018, 2018.

HAYDONT, V.; BERNARD, B. A.; FORTUNEL, N. O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 177, n. 3, p. 150–156, 2019.

HE, J. et al. Conductive adhesive self-healing nanocomposite hydrogel wound dressing for photothermal therapy of infected full-thickness skin wounds. **Chemical Engineering Journal**, v. 394, n. 4, p. 124888, 2020.

HE, Y. et al. A biodegradable antibacterial alginate/carboxymethyl chitosan/Kangfuxin sponges for promoting blood coagulation and full-thickness wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 167, p. 182–192, 2021.

HOSSEINI, M. S.; NABID, M. R. Synthesis of chemically cross-linked hydrogel films

based on basil seed (*Ocimum basilicum* L.) mucilage for wound dressing drug delivery applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 163, p. 336–347, 2020.

HOYOS, C. L. et al. Epidemiology of American Tegumentary Leishmaniasis and *Trypanosoma cruzi* Infection in the Northwestern Argentina. **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

HU, L. et al. Comparative Evaluation of the Efficient Conversion of Corn Husk Filament and Corn Husk Powder to Valuable Materials via a Sustainable and Clean Biorefinery Process. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 7, n. 1, p. 1327–1336, 2019.

HUANG, G. et al. Functional and Biomimetic Materials for Engineering of the Three-Dimensional Cell Microenvironment. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 20, p. 12764–12850, 2017.

ISCUISSAT, V. B. **Estudo das propriedades físico-químicas de nanocristais de celulose após reação de oxidação utilizando n-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (tempo)**. 2020. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Engenharia de Materiais) - Instituto latino-americano de tecnologia, infraestrutura e território (ilatit), Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2020.

JAMAL, Q. et al. In vitro Assessment and Characterization of the Growth and Life Cycle of *Leishmania tropica*. **Pakistan Journal of Zoology**, v. 52, n. 2, p. 1-9, 2020.

JANG, S. I. et al. A study of skin characteristics according to humidity during sleep. **Skin Research and Technology**, v. 25, n. 4, p. 456–460, 2019.

JÄRBRINK, K. et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A protocol for a systematic review. **Systematic Reviews**, v. 6, n. 1, p. 1–7, 2017.

JAWOREK, A.; SOBCZYK, A. T.; KRUPA, A. Electrospray application to powder production and surface coating. **Journal of Aerosol Science**, v. 125, n. 4, p. 57–92, 2018.

JIANG, R. RINKEVICH, Y. Furnishing Wound Repair by the Subcutaneous Fascia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 9006, 2021.

JORGENSEN, A. M. et al. Bioprinted Skin Recapitulates Normal Collagen Remodeling in Full-Thickness Wounds. **Tissue Engineering**, v. 26, n. 9–10, p. 512–526, 2020.

KASHCOOLI, M.; SALIMPOUR, M. R.; SHIRANI, E. Heat transfer analysis of skin during thermal therapy using thermal wave equation. **Journal of Thermal Biology**, v. 64, n. 12, p. 7–18, 2017.

KASHIRINA, A. et al. Biopolymers as bone substitutes: A review. **Biomaterials Science**, v. 7, n. 10, p. 3961–3983, 2019.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film Forming Systems for Topical and Transdermal Drug Delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2017.

KHOSHNEVISAN, K. et al. Cellulose acetate electrospun nanofibers for drug delivery systems: Applications and recent advances. **Carbohydrate Polymers**, v. 198, n. 4, p. 131–141, 2018.

KOROSEC, A. et al. Lineage Identity and Location within the Dermis Determine the Function of Papillary and Reticular Fibroblasts in Human Skin. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 139, n. 2, p. 342–351, 2019.

KOVALCZUK, E. R. **Desenvolvimento tecnológico de polímeros naturais aplicados à indústria farmacêutica**. 2017. 64 f. Dissertação (Mestrado em Processos Químicos e Biotecnológicos) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Toledo, 2017.

KUMAR, A.; PANDEY, S. C.; SAMANT, M. A spotlight on the diagnostic methods of a fatal disease Visceral Leishmaniasis. **Parasite Immunology**, v. 42, n. 10, p. 1–13, 2020.

KUS, K. J. B.; RUIZ, E. S. Wound Dressings – A Practical Review. **Current Dermatology Reports**, v. 9, n. 4, p. 298–308, 2020.

KYAW, B. M. et al. Need for improved definition of “chronic wounds” in clinical studies. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 98, n. 1, p. 157–158, 2018.

LEI, J. et al. The Wound Dressings and Their Applications in Wound Healing and Management. **Health Sci J**, v. 13, n. 4, p. 662, 2019.

LEITE, L. S. F. Preparação e caracterização de compósitos de acetato de celulose e nanocristais de celulose. 2015. 135 f. Dissertação (Mestrado em Química na Área de Físico-Química) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto De Química, Campinas, 2015.

LI, W. W. et al. Vascular assessment of wound healing: a clinical review. **International Wound Journal**, v. 14, n. 3, p. 460–469, 2017.

LIM, K. et al. Lipodystrophy: a paradigm for understanding the consequences of “overloading” adipose tissue. **Physiological reviews**, v. 101, n. 3, p. 907–993, 2021.

LIMA, V. S. **Estudo *in Vitro* Da Atividade Anti- Leishmania De Compostos Sintéticos Derivados Espiro-Acridínicos Sobre *Leishmania amazonensis***. 2020. 73 f. Trabalho de Conclusão de curso (Bacharel em Farmácia), Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, João Pessoa, 2020.

LIU, W. et al. Highly Efficient and Sustainable Preparation of Carboxylic and Thermostable Cellulose Nanocrystals via FeCl₃-Catalyzed Innocuous Citric Acid Hydrolysis. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 8, n. 44, p. 16691–16700, 2020.

LIU, Y. et al. Antibacterial cellulose acetate films incorporated with N -halamine-modified nano- crystalline cellulose particles. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 28, n. 4, p. 463-469, 2017.

LIU, Y. et al. A review of cellulose and its derivatives in biopolymer-based for food packaging application. **Trends in Food Science and Technology**, v. 112, n. 11 2020, p. 532–546, 2021.

LOPES, P. P. **Sistema de liberação de substâncias à partir de filmes nanotexturizados de TiO₂**. 2021. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências dos materiais) - Centro de Ciências e Tecnologia para a Sustentabilidade, Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba, 2021.

MA, J.; WANG, Y.; LU, R. Mechanism and Application of Chitosan and Its Derivatives in Promoting Permeation in Transdermal Drug Delivery Systems: A Review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 4, 2022.

MA, Z. et al. Multilayer Injectable Hydrogel System Sequentially Delivers Bioactive Substances for Each Wound Healing Stage. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 12, n. 26, p. 29787–29806, 2020.

MACCARI, F. L. R. Avaliação de um protocolo de tratamento para rejuvenescimento facial associando cosmético, eletroestimulação e mecanotransdução. 2019. 203 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2019.

MACHADO, G. U.; PRATES, F. V.; MACHADO, P. R. L. Disseminated leishmaniasis: Clinical, pathogenic, and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 1, p. 9–16, 2019.

MANN, S. et al. Case Report: Cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Two Travelers Successfully Treated with Miltefosine. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 3, p. 1081–1084, 2020.

MANN, S. et al. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 8, n. 2, p. 121–132, 2021.

MANNAN, S. BIN et al. Prevalence and associated factors of asymptomatic leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. **Parasitology International**, v. 81, n. 4, p. 102229, 2021.

MARTINS, B. M. **Remoção de Corantes a Partir do Acetato**. 2022. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciado em Química) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Inhumas, 2022.

MASHAL, S. et al. Vector borne disease: Leishmaniasis. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 8, n. 3, p. 857–862, 2020.

MASPI, N.; ABDOLI, A.; GHAFARIFAR, F. Pro- and anti-inflammatory cytokines in cutaneous leishmaniasis: a review. **Pathogens and Global Health**, v. 110, n. 6, p. 247–260, 2016.

MEAUME, S. et al. Quality of life in patients with leg ulcers: Results from

CHALLENGE, a double-blind randomised controlled trial. **Journal of Wound Care**, v. 26, n. 7, p. 368–379, 2017.

MELO, D. F. **Desenvolvimento e caracterização de filmes de quitosana/álcool polivinílico contendo sulfadiazina de prata e um derivado n-acilidrazônico**. 2021. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2021.

ROATT, B. M. et al. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 21, p. 8965–8977, 2020

MENEZES, T. M. et al. Spiro-acridine inhibiting tyrosinase enzyme: Kinetic, protein-ligand interaction and molecular docking studies. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 122, p. 289–297, 2019.

MIHAI, M. M. et al. Nanocoatings for chronic wound repair—modulation of microbial colonization and biofilm formation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, 2018.

MIR, A.; ALMANJAHIE, I. M.; DAR, J. G. Energy Balance Approach to Study the Role of Perspiration in Heat Distribution of Human Skin. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2020, p. 6–10, 2020.

MIR, M. et al. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. **Progress in Biomaterials**, v. 7, n. 1, p. 1–21, 2018.

MORADALI, M. F.; REHM, B. H. A. Bacterial biopolymers: from pathogenesis to advanced materials. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 4, p. 195–210, 2020.

MTIBE, A. et al. Synthetic Biopolymers and Their Composites: Advantages and Limitations—An Overview. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 42, n. 15, p. 1–28, 2021.

MUIR, V. G.; BURDICK, J. A. Chemically Modified Biopolymers for the Formation of Biomedical Hydrogels. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 18, p. 10908–10949, 2021.

MURROS, K. et al. Magnetic Nanoparticles in Human Cervical Skin. **Frontiers in Medicine**, v. 6, n. June, p. 1–10, 2019.

NEGUT, I.; GRUMEZESCU, V.; GRUMEZESCU, A. M. Treatment strategies for infected wounds. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 1–23, 2018.

NGUYEN, A. V.; SOULIKA, A. M. The dynamics of the skin's immune system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 1–53, 2019.

NOSRATI, H. et al. Nanocomposite scaffolds for accelerating chronic wound healing by enhancing angiogenesis. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 1–21, 2021.

NOVAES, C. V. M. Obtenção e caracterização de filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita e dapsona para administração cutânea. 2018. 73 f. Dissertação (mestrado em Inovação Terapêutica) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de

Biociências, Recife, 2018.

NUUTILA, K.; ERIKSSON, E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. **Advances in Wound Care**, v. 10, n. 12, p. 685–698, 2021.

OKUR, M. E. et al. Recent trends on wound management: New therapeutic choices based on polymeric carriers. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 6, p. 661–684, 2020.

OLIVEIRA, A. R. **Biofilmes de acetato de celulose incorporados com laponita e aleloquímicos para o controle de *Tuta absoluta***. 2022. 37 f. Dissertação (Magister Scientiae) - Universidade Federal de Viçosa, Rio Paranaíba, 2022.

OLTULU, P. et al. Measurement of epidermis, dermis, and total skin thicknesses from six different body regions with a new ethical histometric technique. **Turkish Journal of Plastic Surgery**, v. 26, n. 2, p. 56–61, 2018.

OPREA, M.; VOICU, S. I. Recent advances in composites based on cellulose derivatives for biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 247, n. 4, p. 116683, 2020.

PACHECO, C. C. **Estudo das propriedades térmicas, estruturais e fotocromáticas do acetato de celulose contendo ácido fosfotungstico**. 2022. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Química Industrial) - Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade federal de São Paulo – UNIFESP, Diadema, 2022.

PANDEY, R. P. et al. Enhanced water flux and bacterial resistance in cellulose acetate membranes with quaternary ammoniumpropylated polysilsesquioxane. **Chemosphere**, v. 289, n. 10, p. 133144, 2022.

PANWAR, P. et al. Expression of elastolytic cathepsins in human skin and their involvement in age-dependent elastin degradation. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1864, n. 5, p. 129544, 2020.

PARHI, R.; MANDRU, A. Enhancement of skin permeability with thermal ablation techniques: concept to commercial products. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 11, n. 3, p. 817-841, 2021.

PERASOLI, F. B. **Micelas de poloxâmero 407 contendo anfotericina b para o tratamento da leishmaniose visceral**. 2016. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Farmácia, Ouro Preto, 2016.

PESSEMIER, B. et al. Gut–skin axis: Current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. **Microorganisms**, v. 9, n. 2, p. 1–33, 2021.

PHILLIPS, C. J. et al. Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data. **International wound journal**, v. 13, n.

6, p. 1193-1197, 2016.

PHILLIPSON, M.; KUBES, P. The Healing Power of Neutrophils. **Trends in Immunology**, v. 40, n. 7, p. 635–647, 2019.

POLA, C. C. et al. Cellulose acetate active films incorporated with oregano (*Origanum vulgare*) essential oil and organophilic montmorillonite clay control the growth of phytopathogenic fungi. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 9, p. 69–78, 2016.

PONTELLO-JUNIOR, R.; OGAMA, A. American cutaneous leishmaniasis : epidemiological profile of patients treated in Londrina from 1998 to 2009 *
Leishmaniose tegumentar americana : perfil epidemiológico dos pacientes. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 88, n. 5, p. 748–753, 2013

QUINETE, G. M. C. P. Novas abordagens sobre tratamentos da Leishmaniose tegumentar. 2013. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2013

RAHMATI, M. et al. Designing multigradient biomaterials for skin regeneration. **Materials Today Advances**, v. 5, p. 100051, 2020.

RAJESH BANU, J. et al. A review on biopolymer production via lignin valorization. **Bioresource Technology**, v. 290, n. 5, p. 121790, 2019.

RAJINIPRIYA, M. et al. Importance of Agricultural and Industrial Waste in the Field of Nanocellulose and Recent Industrial Developments of Wood Based Nanocellulose: A Review. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 6, n. 3, p. 2807–2828, 2018.

RAZIYEVA, K. et al. Immunology of acute and chronic wound healing. **Biomolecules**, v. 11, n. 5, p. 1–25, 2021.

SAHANA, T. G.; REKHA, P. D. Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering. **Molecular biology reports**, v. 45, n. 6, p. 2857-2867, 2018.

REKHA, P. D. et al. Diabetic wound management. **British Journal of Community Nursing**, v. 23, n. 9, p. S16-S22, 2018.

RIBEIRO, G. S. C. et al. Pacientes Internados Com Feridas Crônicas: Um Enfoque Na Qualidade De Vida. **Enfermagem em Foco**, v. 10, n. 2, p. 70–75, 2019.

RIDIANDRIES, A.; TAN, J. T. M.; BURSILL, C. A. The role of chemokines in wound healing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, 2018.

RUGGIERO, R. et al. Study of in vitro degradation of cellulose acetate membranes modified and incorporated with tetracycline for use as an adjuvant in periodontal reconstitution. **Industrial Crops and Products**, v. 72, p. 2–6, 2015.

SAKERS, A. et al. Adipose-tissue plasticity in health and disease. **Cell**, v. 185, n. 3, p.

419–446, 2022.

SASIDHARAN, S.; SAUDAGAR, P. Leishmaniasis: where are we and where are we heading? **Parasitology Research**, v. 120, n. 5, p. 1541–1554, 2021.

SCHNAIDER, J. M.; BORGES, B. E. Brown adipose tissue in adults as a study target in the development of new therapies for the management and treatment of obesity: an integrative review. **Ver Med**, v. 10, n. 5, p. 460–471, 2021.

SEO, J. et al. High-throughput approaches for screening and analysis of cell behaviors. **Biomaterials**, v. 153, p. 85–101, 2018.

SEVERGNINI, V. L. S. **Preparação e caracterização de micropartículas de acetato de celulose por eletropulverização: proposta de encapsulamento de ureia para liberação controlada e outras aplicações**. 2019. 92 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Florianópolis, 2021.

SHARMA, A. et al. Commercial application of cellulose nano-composites – A review. **Biotechnology Reports**, v. 21, p. 316, 2019.

SHARMA, Y. Anatomy , Skin (Integument), Epidermis. n. December 2017, 2018.
SHI, C. et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, n. 3, p. 1–17, 2020.

SIKORSKA, K. et al. Misdiagnosis and inappropriate treatment of cutaneous leishmaniasis: a case report. **Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines**, v. 8, n. 1, p. 1–5, 2022.

SILVA, F. C. F. et al. Polímeros hidrossolúveis: um estudo teórico. **Revista Científica Univiçosa**, v. 8, n. 1, p. 730-735, 2016.

SIMÕES, D. et al. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 127, n. 12, p. 130–141, 2018.

SIVAKANTHAN, S. et al. Antioxidant and antimicrobial applications of biopolymers: A review. **Food Research International**, v. 136, p. 109327, 2020.

SOUTO, E. B. et al. Lipid-polymeric films: Composition, production and applications in wound healing and skin repair. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 8, 2021.

SOUZA, D. S. T. et al. A relevância da radiofrequência não invasiva no tratamento para gordura localizada The relevance of non-invasive radiofrequency therapy for localized fat. **Scientific Electronic Archives**, v. 11, n. Id, p. 177–182, 2018.

STOICA, A. E.; CHIRCOV, C.; GRUMEZESCU, A. M. Nano Molecules-25-02699.Pdf. **Molecules**, v. 25, p. 2699, 2020.

TOBIN, D. J. Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability**, v. 26, n. 1, p. 37–46, 2017.

TOTTOLI, E. M. et al. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 1–30, 2020.

VELA-ROMERA, A. et al. Characterization of the human ridged and non-ridged skin: a comprehensive histological, histochemical and immunohistochemical analysis. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 151, n. 1, p. 57–73, 2019.

VIEGAS, F. R. **Comportamento de tensão-deformação de filmes poliméricos produzidos de triacetato de celulose obtido através da palha de milho *Zea mays***. 2019. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Química Industrial) - Universidade Federal de Uberlândia Instituto de Química, Uberlândia, 2019.

VIG, K. et al. Advances in skin regeneration using tissue engineering. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 4, 2017.

VOGT, T. N. et al. Quality of life assessment in chronic wound patients using the Wound-QoL and FLQA-Wk instruments. **Investigacion y educacion en enfermeria**, v. 38, n. 3, 2020.

VOWDEN, K.; VOWDEN, P. Wound dressings: principles and practice. **Surgery (United Kingdom)**, v. 35, n. 9, p. 489–494, 2017.

WAN DAUD, W. R.; DJUNED, F. M. Cellulose acetate from oil palm empty fruit bunch via a one step heterogeneous acetylation. **Carbohydrate Polymers**, v. 132, p. 252–260, 2015.

WELLER, C. D.; TEAM, V.; SUSSMAN, G. First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. 3, p. 1–13, 2020.

WELLER, C.; TEAM, V. Interactive dressings and their role in moist wound management. In: **Advanced textiles for wound care**. Woodhead Publishing, 2019. p. 105-134.

WOO, K.; SANTOS, V. L. C. DE G.; ALAM, T. Optimising quality of life for people with non-healing wounds. **Wounds International**, v. 9, n. 3, p. 6–14, 2018.

WSOO, M. A. et al. A review on the properties of electrospun cellulose acetate and its application in drug delivery systems: A new perspective. **Carbohydrate Research**, v. 491, n. 2, p. 107978, 2020.

XU, Z. et al. Advances and Impact of Antioxidant Hydrogel in Chronic Wound Healing. **Advanced Healthcare Materials**, v. 9, n. 5, p. 1–11, 2020.

YANG, L. et al. High-Throughput Methods in the Discovery and Study of Biomaterials and Materiobiology. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 8, p. 4561–4677, 2021.

ZHANG, M.; ZHAO, X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 162, p. 1414–1428, 2020.

ZHENG, T. et al. PHBV-graft-GMA via reactive extrusion and its use in PHBV/nanocellulose crystal composites. **Carbohydrate Polymers**, v. 205, n. September 2018, p. 27–34, 2019.

ZHU, H. et al. Wood-Derived Materials for Green Electronics, Biological Devices, and Energy Applications. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 16, p. 9305–9374, 2016.

ZOU, M. L. et al. Fibroblasts: Heterogeneous Cells With Potential in Regenerative Therapy for Scarless Wound Healing. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, n. July, p. 1–9, 2021.

ZULKOWSKI, K. Understanding moisture-associated skin damage, medical adhesive-related skin injuries, and skin tears. **Advances in skin & wound care**, v. 30, n. 8, p. 372-381, 2017.