

Inovações farmacêuticas da dapsona no tratamento da hanseníase pediátrica: uma revisão integrativa

Pharmaceutical innovations of dapsone in the treatment of pediatric leprosy: an integrative review

Innovaciones farmacéuticas de dapsona en el tratamiento de la lepra pediátrica: una revisión integradora

Recebido: 18/10/2022 | Revisado: 29/10/2022 | Aceitado: 30/10/2022 | Publicado: 05/11/2022

Maria Raquel de Melo Pastor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2993-4654>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: raquel.past@hotmail.com

Jheniffer Santos de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-4075>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: jhenifferoliveira719@gmail.com

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: tiberio.vasconcelos@professores.unifavip.edu.br

Resumo

A hanseníase é uma doença milenar, que ainda é endêmica em países em desenvolvimento, podendo afetar desde a infância até a terceira idade. A dapsona é uma sulfona sintética que é um agente anti-inflamatório e antibiótico, que faz parte do regime multimedicamentoso sugerido pela OMS para o tratamento da hanseníase. Atualmente, existem estudos de novas formas farmacêuticas da dapsona propostas para o tratamento da hanseníase que estão em desenvolvimento, para propor aperfeiçoamento e otimização desta terapia farmacológica. Contudo, a população pediátrica ainda sofre com a falta de um tratamento específico e adequado. O objetivo desse artigo é descrever e relatar formas farmacêuticas da dapsona, com o intuito de propor uma melhor escolha farmacológica, a partir de pesquisas que aprimorem a terapia da hanseníase pediátrica. Como metodologia de pesquisa bibliográfica foi utilizado o método de revisão integrativa, nas bases de dados EBSCO (Business Source Complete), Science Direct, PubMed e Google Acadêmico, utilizando os descritores "Leprosy"; "Pharmaceutical preparations" e "Dapsone" e o operador booleano "AND" como auxílio de busca, selecionando os artigos que estivessem entre o período de 2010 a 2022. O presente estudo resultou na identificação de inovações farmacêuticas da dapsona, demonstrando um alto potencial terapêutico, auxiliando na melhora da droga, como o aumento da sua solubilidade, biodisponibilidade, absorção, permeabilidade, dissolução e a diminuição da toxicidade. Concluindo, portanto, resultados satisfatórios das inovações terapêuticas para auxiliar na adesão dos pacientes pediátricos frente à hanseníase. Em suma, sugerem-se futuros estudos e uma maior visibilidade desta população.

Palavras-chave: Dapsona; Crianças; Inovações farmacêuticas.

Abstract

Leprosy is an ancient disease, which is still endemic in developing countries, affecting from childhood to old age. Dapsone is a synthetic sulfone that is an anti-inflammatory and antibiotic agent, which is part of the multidrug regimen suggested by the WHO for the treatment of leprosy. Currently, there are studies of new pharmaceutical forms of dapsone proposed for the treatment of leprosy that are under development, to propose improvement and optimization of this pharmacological therapy. However, the pediatric population still suffers from the lack of specific and adequate treatment. The objective of this article is to describe and report pharmaceutical forms of dapsone, in order to propose a better pharmacological choice, based on research that improves the therapy of pediatric leprosy. As a bibliographic research methodology, the integrative review method was used, in the EBSCO (Business Source Complete), Science Direct, PubMed and Google Scholar databases, using the descriptors "Leprosy"; "Pharmaceutical preparations" and "Dapsone" and the Boolean operator "AND" as a search aid, selecting articles that were between the period 2010 to 2022. The present study resulted in the identification of pharmaceutical innovations of dapsone, demonstrating a high therapeutic potential, helping to improve the drug, such as increasing its solubility, bioavailability, absorption, permeability, dissolution and decreased toxicity. Concluding, therefore, satisfactory results of therapeutic innovations to assist in the adherence of pediatric patients to leprosy. In short, future studies and greater visibility of this population are proposed.

Keywords: Dapsone; Children; Pharmaceutical innovations.

Resumen

La lepra es una enfermedad milenaria, aún endémica en los países en vías de desarrollo, que afecta desde la niñez hasta la vejez. La dapsona es una sulfona sintética que es un agente antiinflamatorio y antibiótico, que forma parte del régimen multimedicamentoso sugerido por la OMS para el tratamiento de la lepra. Actualmente, existen estudios de nuevas formas farmacéuticas de dapsona propuestas para el tratamiento de la lepra que se encuentran en desarrollo, para proponer la mejora y optimización de esta terapia farmacológica. Sin embargo, la población pediátrica aún sufre la falta de un tratamiento específico y adecuado. El objetivo de este artículo es describir y reportar formas farmacéuticas de dapsona, con el fin de proponer una mejor opción farmacológica, basada en investigaciones que mejoren la terapéutica de la lepra pediátrica. Como metodología de investigación bibliográfica se utilizó el método de revisión integradora, en las bases de datos EBSCO (Business Source Complete), Science Direct, PubMed y Google Scholar, utilizando los descriptores "Leprosy"; "Preparados farmacéuticos" y "Dapsone" y el operador booleano "AND" como ayuda de búsqueda, seleccionando artículos que se encontraban entre el período 2010 a 2022. El presente estudio resultó en la identificación de innovaciones farmacéuticas de dapsona, demostrando un alto potencial terapéutico, ayudando a mejorar el fármaco, como aumentar su solubilidad, biodisponibilidad, absorción, permeabilidad, disolución y disminución de la toxicidad. Concluyendo, por lo tanto, resultados satisfactorios de las innovaciones terapéuticas para ayudar en la adherencia de los pacientes pediátricos a la lepra. En definitiva, se sugieren futuros estudios y una mayor visibilidad de esta población.

Palabras clave: Dapsona; Niños; Innovaciones farmacéuticas.

1. Introdução

A hanseníase é uma doença crônica infectocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium leprae* (Schneider & Freitas, 2018). Onde são afetados nervos periféricos, pele e tecidos do corpo, que pode acarretar deformidades, deficiência física e um estigma social (Ramos et al., 2014). Embora seja uma doença milenar, ainda é endêmica em países em desenvolvimento, podendo afetar desde a infância até a terceira idade. Visto que possui um alto potencial incapacitante, principalmente quando atinge crianças ou adolescentes por serem fases do crescimento e desenvolvimento humano (Oliveira, et al., 2020).

No Brasil e em algumas áreas endêmicas do mundo a taxa de detecção da hanseníase em crianças e adolescentes é alta, principalmente em aglomerações urbanas com baixas condições, onde o risco da doença é maior (Santos et al., 2016). Os paradigmas dessas áreas são Cuba e Índia, pois possuem um agravamento da doença pelo alto número de diagnósticos infantis, devido a uma elevada transmissão entre determinadas populações (Rumbaut et al., 2021; Balai, et al., 2017). Essa doença é um indicador de fonte ativa de infecção em crianças menores de 15 anos na população onde vivem (Barreto et al, 2017). Refletindo a ineficácia dos programas de controle local para a detecção de novos casos e do tratamento imediato da poliquimioterapia (PQT) (Barreto et al, 2014).

Desde 1940, a dapsona (DAP) (4,4'-diamino-difenilsulfona) faz parte do regime multimedicamentoso sugerido pela OMS para o tratamento da hanseníase (Molinelli et al., 2019; Li et al., 2021). Sendo uma sulfona sintética que é um agente anti-inflamatório e antibiótico. Através da inibição de diidropteroato sintase, sendo uma enzima chave na via de biossíntese de folato de bactérias, ocorre o efeito antimicrobiano da DAP. Realizando ainda a função de ser um inibidor competitivo do ácido p-aminobenzóico, que é um mecanismo de ação que ocorre com as sulfonamidas. Referindo-se a sua função anti-inflamatória, ocorre a inibição da enzima mieloperoxidase em células brancas e a redução da produção de espécies reativas de oxigênio, que ocasiona em reações inflamatórias e danos teciduais (Schneider-Rauber, et al., 2020).

Atualmente, existem estudos de novas formas farmacéuticas da dapsona propostas para o tratamento da hanseníase que estão em desenvolvimento, para propor aperfeiçoamento e otimização desta terapia farmacológica. Contudo, a população pediátrica ainda sofre com a falta de um tratamento específico e adequado. O objetivo desse artigo é descrever e relatar formas farmacéuticas da dapsona, com o intuito de propor uma melhor escolha farmacológica, a partir de pesquisas que aprimorem a terapia da hanseníase pediátrica.

2. Metodologia

O presente artigo é uma revisão integrativa, considerada uma abordagem metodológica que engloba estudos experimentais e não-experimentais, além de incluir literatura teórica e empírica, por meio de um processo rígido. Auxiliando em uma análise de diversas teorias e propostas, reunindo informações sobre a área a ser estudada (Souza, et al., 2010; Mendes, et al., 2019).

Na seleção de artigos foi utilizado o método de análise de conteúdo, utilizando três fases como a fase de pré análise do tema, a de exploração do conteúdo e interpretação dos resultados, como é proposto por Laurence Bardin (2016).

A pesquisa científica foi desenvolvida a partir dos bancos de dados EBSCO (Business Source Complete), Science Direct, PubMed e Google Acadêmico, visto que, são reconhecidos nacionalmente e internacionalmente. Como método de busca foi utilizado artigos publicados no período de julho a outubro de 2022, na língua inglesa.

Na busca dos artigos, foram utilizados os descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) sendo eles: ‘‘Leprosy’’; ‘‘Pharmaceutical preparations’’ e ‘‘Dapsone’’, para limitar os resultados da pesquisa foi utilizado o operador booleano ‘‘AND’’, visando facilitar o processo de busca.

Os critérios de inclusão usados para compor a amostra final levam em consideração os artigos publicados entre os anos de 2010 a 2022, nos idiomas português e inglês, com disponibilidade de texto completo em plataforma eletrônica, que possuam relação com o tratamento adequado para hanseníase, como também, estudos inovadores sobre formas farmacêuticas da dapsona.

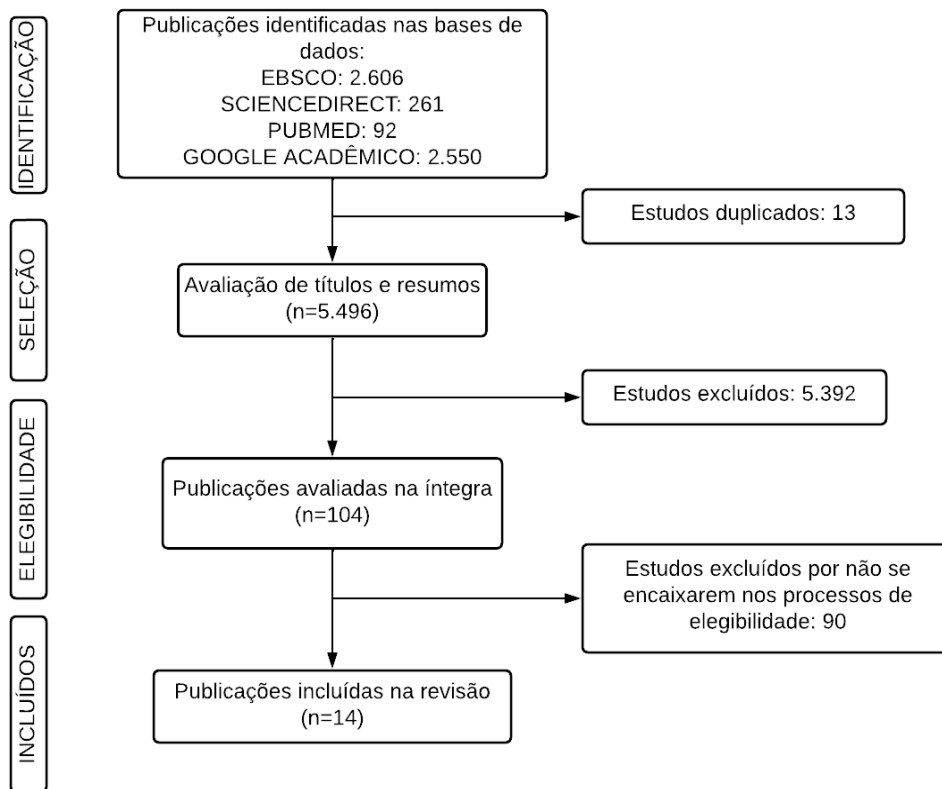
Acerca dos critérios de exclusão foram desconsiderados teses, artigos de revisão de literatura, dissertações, resumos, pesquisas que não tinham disponibilidade de texto completo para leitura, títulos de artigos que não abordassem inovações farmacêuticas da dapsona, artigos que relatassem a dapsona como uma forma de tratamento para doenças que não tivessem relação com a hanseníase, artigos duplicados e que não discutissem o tema proposto, além de pesquisas publicadas antes de 2010.

O método de escolha dos estudos foi realizado através de etapas de buscas nas bases de dados selecionadas, utilizando os critérios de inclusão e exclusão. Realizando a leitura dos resumos, das palavras-chaves e títulos das publicações, caracterização de análise das informações, análise crítica dos artigos escolhidos e interpretação dos seus resultados. Totalizando na íntegra 14 publicações para a revisão.

3. Resultados e Discussão

Com base nos Descritores em ciências da saúde, foi identificado um total de 5.509 artigos, sendo 2.606 na EBSCO, 261 no SCIENCE DIRECT, 92 na PUBMED e 2.550 no GOOGLE ACADÊMICO. Porém, 13 artigos foram excluídos por estarem duplicados. Logo após, 5.496 artigos foram selecionados para uma avaliação a partir dos seus títulos e resumos, levando a exclusão de 5.392 artigos por não corresponderem ao tema do estudo. Em seguida, 104 artigos foram avaliados na íntegra, desses 90 foram excluídos por não se encaixarem no processo de elegibilidade, resultando em 14 artigos disponíveis para desenvolvimento do presente artigo. O esquema de seleção dos estudos elegíveis está representado em forma de fluxograma (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Autores (2022).

A Figura 1. mostra um fluxograma com o intuito de descrever a seleção de artigos científicos que fizeram parte da amostra final desse estudo, elaborado de forma objetiva, por meio de uma triagem para avaliar os artigos através dos critérios de inclusão e exclusão, visando facilitar a busca. Resultando na seleção de 14 artigos, com os anos de publicação entre o período de 2010 e 2022, com o idioma inglês.

Em relação aos países em que os estudos selecionados para pesquisa foram desenvolvidos, destacou-se a Índia com aproximadamente 28,5% (Chappa et al., 2018; Mahore et al., 2021; Sindhuri & Supraneni, 2021; Tiwari et al., 2018), o Brasil 21,45% (Borges et al., 2013; Cé et al., 2019; Monteiro et al., 2012) Portugal 21,45% (Chaves et al., 2017; Chaves et al., 2015; Vieira et al., 2016) enquanto alguns países apresentaram apenas 7,15%, sendo Canadá (Alarie et al., 2018), Itália (Chaves et al., 2019), Irã (Ranjbar et al., 2019), China (Li et al., 2020).

A Tabela 1. mostra pesquisas relacionadas as inovações farmacêuticas da dapsona, assim como sua via de administração e descrição de formulação utilizada pelos autores.

Tabela 1 - Preparações farmacêuticas inovadoras da dapsona.

Inovações Farmacêutica	Via de administração	Descrição	Referência
Cápsula de nanoemulsão	Oral	Produção de nanoemulsão oral da dapsona, inserida em cápsulas de gelatina dura, com propilenoglicol como co-solvente.	Monteiro et al., 2012
Nanoemulsão	Tópica	Produção de uma nanoemulsão tópica da dapsona, usando os tensoativos tween 80 e Span 20.	Borges et al., 2013
Nanopartículas	Oral	Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) carregados com DAP e SLNs manossilados (M-SLNs).	Vieira et al., 2016
Cocristais	Não relatada	Cocristais farmacêuticos com uma série de sete cocristais, que são compostos de DAP e polímero linear polietilenoglicol (PEG).	Chappa et al., 2018
Hidrogel	Oral	Hidrogéis responsivos ao pH carregados com DAP baseados em quitosanas.	Chaves et al., 2019
Nanofibras/ nanoemulsão	Oral	Nanofibras de núcleo/casca encapsuladas em nanoemulsão de dapsona.	Ranjbar et al., 2019
Dispersão sólida	Oral	Dispersões Poliméricas (PD) amorfas de dapsona (DAP) usando Desenho de Experimentos (DoE) e Metodologia de Superfície de Resposta (RSM) como otimização.	Chaves et al., 2015
Sal de dapsona e mistura eutéticas.	Não descrita no artigo	Formas sólidas multicomponentes da DAP com uma série de hidroxibenzóicos selecionados.	Li, et al., 2020
Suspensão	Oral	Dapsona em suspensões extemporâneas, orais e compostas.	Alarie; Candidate & Friciu, 2018
Capsula	Oral	Capsulas de gelatina dura de DAP automicro emulsificantes, usando o surfactante tween 80 e o labrasol como co-surfactante.	Mahore et al., 2021
Pós secos de nanocápsulas	Não descrito	Pós secos de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo dapsona, revestida com quitosana, utilizando a técnica de secagem por pulverização.	Cé et al., 2019
Nanosuspensão	Não descrito	A nanosuspensão da DAP preparada pelo método de nanoprecipitação.	Sindhuri & Supraneni, 2021
Gel lipossômico etanólico	Transdérmico	O gel etossômico foi preparado com DAP e Cloxacilina Sódica, utilizando carbopol 934 como polímero gelificante.	Tiwari et al., 2018
Nanopartículas	Oral	Nanopartículas carregadas de dapsona (NPs-DAP) foram produzidas com o polímero Eudragit L100 (EL100) pelo método de nanoprecipitação.	Chaves et al., 2017

Fonte: Autores (2022).

Os resultados obtidos através dos estudos apresentaram uma melhoria na DAP, de acordo com Monteiro et al., (2012) a nanoemulsão oral da DAP que foi inserida em cápsulas de gelatina dura usando o co-solvente propilenoglicol, seria capaz de aprimorar sua absorção, estabilidade, biodisponibilidade, reduzir a dosagem e efeitos colaterais, apresentando uma melhor permeabilidade do fármaco. Outra produção de nanoemulsão foi realizada, dessa vez de forma tópica, usando os tensoativos tween 80, Span 20, o miristato de isopropila e a n-metil-pirrolidona como fase oleosa, resultando em quatro formulações, onde foram analisadas, tendo como consequência uma das formulações com permeação de fluxo in vitro com eficácia clínica potencial para o tratamento da Hanseníase (Borges et al., 2013). Ranjbar et al., (2019) desenvolveu microemulsões e nanoemulsões da molécula da DAP, através de nanofibras de núcleo/casca co-montadas de poliacrilamida/ácido polilático, selecionadas com o intuito de proteger e entregar a liberação da DAP como droga lipofílica, tendo um resultado promissor, auxiliando no aumento da absorção devido ao tamanho das partículas.

Um grande promissor para melhorar a biodisponibilidade oral das drogas lipofóbicas são as nanopartículas lipídicas sólidas (NLS). Após a realização da administração oral, esses nanossistemas podem interagir com a superfície intestinal. Sendo desenvolvidas as NLS manossiladas, uma vez que a manose tem a vantagem adicional de atuar como mucoadesivo, aumentando o tempo das substâncias medicamentosas no intestino. Assim, utilizou-se nanopartículas lipídicas sólidas a base de dapsona e manose, a fim de promover a bioadesão dos sistemas, aumentando o tempo de permanência na mucosa intestinal. Os resultados demonstraram que pode ser um carreador promissor para o tratamento específico da Hanseníase, com uma abordagem inovadora para direcionar o DAP diretamente ao sistema imunológico para aumentar o efeito antibacteriano e reduzir os efeitos adversos colaterais (Vieira et al., 2016). Enquanto, Chaves, et al. (2017) utiliza nanopartículas de copolímero aniônico que são o ácido metacrílico e metacrilato de metila (Eudragit L100) carregadas de DAP, elaboradas pelo método de nanoprecipitação. De acordo, com o presente estudo, gerou um aumento em sua solubilidade e permeabilidade, ocasionando em um comportamento de fármaco de classe I. Apesar que mais estudos usando modelos clínicos devem ser realizados para analisar sua eficácia no tratamento da Hanseníase, as nanopartículas Eudragit L100 devem ser consideradas como uma forma terapêutica.

A aplicação de formas farmacêuticas nanoparticuladas é relevante, visto que consegue superar as principais desvantagens da droga. A partir da nanotecnologia, surge a nanosuspensão que foi obtida através da técnica de precipitação solvente/antissolvente, sendo utilizada para promover um aumento da biodisponibilidade dos fármacos com baixa solubilidade como a DAP. Segundo o estudo, a nanosuspensão de dapsona foi analisada com sucesso para muitos parâmetros farmacocinéticos (Sindhuri & Supraneni, 2021).

Chappa, et al (2018) apresenta uma série de sete cocristais, como método promissor para alinhar as propriedades físico-químicas da DAP, composta também por polímero linear polietilenoglicol. O uso da DAP nesta fórmula para cocristalização com polietilenoglicol, leva em consideração suas características de baixa solubilidade e permeabilidade, resultando em uma modulação destes aspectos, e um melhor funcionamento como um veículo para entrega da droga.

Chaves et al., (2019) desenvolveu um estudo utilizando hidrogéis à base de quitosana, sendo um composto que atua na rede semi-IPN aumentando a afinidade da rede polimérica por drogas aniônicas. Para sintetizar os hidrogéis foi utilizado varias combinações de polímeros, como polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e hidroxipropilmetilcelulose. Os hidrogéis de IPN responsivos ao pH permitem o desenvolvimento de um sistema controlado de liberação oral de fármacos para fármacos pouco solúveis em água. Resultando em uma formulação farmacêutica potencial para administrar doses específicas de medicamentos e desenvolvimento de novas formulações orais da dapsona.

A dispersão de sólidos é um dos sistemas que prometem melhorar a solubilidade aquosa de drogas pouco solúveis, principalmente quando se trata de formas farmacêuticas sólidas orais. Isso ocorre, pois a taxa de dissolução da droga é melhorada pela diminuição do tamanho da partícula, alterando a cristalinidade do fármaco que gera um estado total ou em

parte amorfo, isso amplia sua solubilidade de saturação em fluidos gastrointestinais. O estudo desenvolveu dispersões poliméricas amorfas da DAP, usando design de experimentos e resposta de metodologia de superfície como ferramentas de otimização. A DAP teve como resultado um aumento na solubilidade através da quantidade de PVP K30, por meio das formulações obtidas pela liofilização (Chaves et al., 2015).

Formas sólidas multicomponentes de DAP com uma série de hidroxibenzoicos selecionados coformadores de ácido, incluindo ácido salicílico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, e ácido 2,6-dihidroxibenzoico foram investigados, visando melhorar a dissolução, perfil e propriedade de solubilidade. Os coformadores de ácido hidroxibenzoico puro diminuem o pH da solução devido à presença do grupo ácido carboxílico. A acidez dos coformadores determina a taxa de dissolução e concentração de equilíbrio de sólidos multicomponentes da DAP sejam eles sais ou eutéticos, portanto, a taxa de dissolução da DAP neste estudo poderia ser acionada termodinamicamente (Li et al., 2020).

Devido à baixa solubilidade da dapsona, não há um limite aceitável de pH para uma formulação oral de uma solução. Dessa forma, na carência de alternativas comerciais, suspensões líquidas compostas são importantes para o tratamento de crianças. As suspensões de dapsona (2 mg/ml) demonstraram a estabilidade, por até 90 dias, elaboradas a partir de comprimidos comerciais em Oral Mix SF (Veículo Suspenso Aromatizado Sem Açúcar) com armazenamento de 5 °C e 25 °C ou preparados com Oral Mix (Veículo Suspenso Aromatizado) e armazenados a 5°C, em frascos plásticos âmbar e seringas plásticas âmbar (Alarie, et al., 2018).

Foi desenvolvida uma formulação de 25 mg de dapsona auto-microemulsificante em capsulas de gelatina dura. Utilizando o capryol 90 como forma de óleo, tween 80 como surfactante e labrasol como co-surfactante, mostrando sua aplicabilidade por meio do projeto de experimentos (DOE). O resultado foi uma taxa de dissolução aumentada em comparação a DAP simples, e uma melhor solubilidade, sendo uma alternativa potencial a uma formulação oral convencional (Mahore, et al., 2021).

Cé, et al. (2019) produziu pós secos de nanocápsulas de núcleo lipídico de dapsona, revestidas com quitosana e leucina como adjuvante de secagem. A técnica usada foi a de secagem por pulverização, que serve para produzir pós de partículas que podem ser administradas pelas vias, nasal, pulmonar e oral. A quantificação analítica mostrou que o teor de DAP foi maior que 92% nos pós, sendo um processo viável e eficaz.

A nanotecnologia consegue melhorar a DAP, utilizando as vesículas de etanol que possuem vantagens por aumentar a solubilidade de drogas hidrofóbicas como a DAP. Os transportadores etossômicos no centro do gel representam uma entrega tópica estável e eficiente. Diante disso, os pacientes com hanseníase que tomam muitos medicamentos por via oral, o gel etossomal de DAP e CLX pode ser uma boa opção de tratamento, reduzindo os efeitos adversos (Tiwari et al, 2018).

Essa revisão integrativa resultou na identificação de inovações farmacêuticas da dapsona, demonstrando um alto potencial terapêutico, auxiliando na melhora da droga, como o aumento da sua solubilidade (Chaves et al., 2015; Borges et al., 2013; Chaves et al., 2017; Chaves et al., 2019; Monteiro et al., 2012; Li et al., 2020; Mahore et al., 2021), biodisponibilidade (Monteiro et al., 2012), absorção (Monteiro et al., 2012; Mahore et al., 2021; Ranjbar et al., 2019), permeabilidade (Chaves et al., 2017; Monteiro et al., 2012; Mahore et al., 2021), dissolução (Chaves et al 2015., Li et al., 2020; Sindhuri & Supraneni, 2021) e a diminuição da toxicidade (Chaves et al., 2017; Tiwari et al., 2018; Vieira et al., 2016). De acordo com esses resultados, Monteiro et al., 2013 se destacou por obter melhora da DAP, com a formulação de cápsulas de nanoemulsões.

Para a população, principalmente para os pacientes pediátricos que estão utilizando essa droga farmacêutica, há contribuição no tratamento da hanseníase. Visto que, estes consideram a aceitação e preferência de cada formulação com a ajuda de inovações para possibilitar uma maior adesão dos medicamentos em crianças (Ivanovska et al., 2014).

4. Conclusão

Em suma, o presente estudo atingiu seu objetivo visto que foi descrito inovações terapêuticas para auxiliar na adesão dos pacientes pediátricos frente à hanseníase. Pode se observar que na literatura há evidências que mostram resultados satisfatórios, dado que ajudam na eficiência e melhora da dapsona.

Apesar das inovações terapêuticas listadas nesse estudo, é notório a escassez de formas farmacêuticas pediátricas que visem facilitar o tratamento, reforçando a importância da inclusão da pediatria nas formulações. É necessário maior visibilidade para essa população, que sofre com uma doença negligenciada e que ainda é frequente em alguns países.

Portanto, sugerem-se futuros estudos que se aprofundem na relação medicamentosa da criança em relação ao fármaco, para que seja compreendida a dificuldade dos pacientes pediátricos na administração dos medicamentos convencionais, buscando alternativas que melhorem tanto a forma farmacêutica, quanto a sua absorção e solubilidade, sendo necessário um maior investimento para desenvolvimento de uma forma farmacêutica otimizada para esse público.

Referências

- Alarie, H., Candidate, M., & Friciu, M. (2018) Stability of dapsone in extemporaneously compounded oral suspensions. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 71(2). <https://doi.org/10.4212/cjhp.v71i2.1867>
- Balai, M., Agarwal, C., Gupta, L. K., Khare, A. K., & Mittal, A. (2017) Current scenario of childhood leprosy at a tertiary care hospital of Southern Rajasthan. *Indian Online Dermatol J*, 8(6), 494-495. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_8_17
- Bardin, L. (2016) Análise de conteúdo. Câmara brasileira do livro
- Barreto, J. G., Frade, M. A. C., Bernardes, F., da Silva, M. B., Spencer, J. S., & Salgado, C. G. (2017). Leprosy in children. *Current Infectious Disease Reports*, 19(6). <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0577-6>
- Barreto, J. G., Bisanzio, D., Guimarães, L., Spencer, J. S., Vazquez-Prokopec, G. M., Kitron, U., & Salgado, C. G. (2014) Análise espacial destacando a transmissão da hanseníase na primeira infância em um município hiper endêmico da Amazônia brasileira. *PLoS negligenciou doenças tropicais*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002665>
- Borges V. R., Simon A., Sena A. R., Cabral L., & de Sousa V. P. (2013) Nanoemulsion containing dapsone for topical administration: a study of in vitro release and epidermal permeation. *Int J Nanomedicine*, 8, 535-44. <https://doi.org/10.2147/IJN.S39383>
- Cé, R., Jornada, D. S., De Marchi, J. G. B., Guterres, S. S., & Pohlmann, A. R. (2019) Dry-powder of chitosan-coated lipid-core nanocapsules containing dapsone: development, laser diffraction characterization and analytical quantification. *Drug Analytical Research*, 3(1), 10–15. <https://doi.org/10.22456/2527-2616.92750>
- Chappa, P., Arthanareeswari, M., Voguri, R. S., Dey, A., Ghosal, S., & Mohamed, A. B. (2018). Drug-polymer co-crystal of dapsone and polyethylene glycol: an emerging subset in pharmaceutical co-crystals. *Crystal Growth & Design*, 18(12), 7590–7598. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01397>
- Chaves, L. L., Silveri, A., Vieira, A. C. C., Ferreira, D., Cristiano, M. C., Paolino, D., Di Marzio, L., Lima, S. C., Reis, S., Sarmiento, B., & Celia, C. (2019). Ph-Responsive chitosan based hydrogels affect the release of dapsone: design, set-up, and physicochemical characterization. *Int J Biol Macromol*, 133:1268–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.178>
- Chaves, L. L., Vieira A. C. C., Ferreira, D., Sarmiento, B., & Reis, S. (2015) Rational and precise development of amorphous polymeric systems with dapsone by response surface methodology. *Int J Biol Macromol*, 81:662–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.08.009>
- Chaves, L., Lima, S. A. C., Vieira A. C., Barreiros, L., Segundo M. A., Ferreira D., Sarmiento B., & Reis S. (2017) Ph-sensitive nanoparticles for improved oral delivery of dapsone: risk assessment, design, optimization and characterization. *Nanomedicine (Lond)*. 12(16), 1975-1990. <https://doi.org/10.2217/nmm-2017-0105>
- Ivanovska, V., Rademaker, C. M. A., Dijk, L. V., & Mantel-Teeuwisse, A. K. (2014) Pediatric drug formulations: A Review Of Challenges And Progress. *Pediatrics*, 134(2) 361–72. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3225>
- Li, H., Xie, Y., Xue, Y., Zhu, P., & Zhao, H. (2021) Comprehensive insight into solubility, dissolution properties and solvation behaviour of dapsone in co-solvent solutions, *Journal of Molecular Liquids*, 341. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117403>
- Li, W., Shi, P., Jia, L., Zhao, Y., Sun, B., Zhang, M., Gong, J., & Tang, W. (2020). Eutectics and salt of dapsone with hydroxybenzoic acids: binary phase diagrams, characterization and evaluation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 109(7), 2224–2236. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.04.003>
- Mahore, J., Shelar, A., Deshkar, S., & More, G. (2021) Conceptual design and optimization of self microemulsifying drug delivery systems for dapsone by using Box-Behnken design. *J Res Pharm*, 25(2), 179-195. <https://doi.org/10.29228/jrp.9>
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2019). Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 28(0). <https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2017-0204>

- Molinelli, E., Paolinelli, M., Campanat, A., Brisigotti, V., & Offdani, A. (2019) Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 5,(367-379). <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1600670>
- Monteiro, L. M., Lione, V. F., Carmo F. A. Do., do Amaral, L. H., da Silva, J. H., Nasciutti, L. E., Rodrigues, C. R., Castro H. C., de Sousa, V. P., & Cabral, L. M. (2012) Development and characterization of a new oral dapsone nanoemulsion system: permeability and in silico bioavailability studies. *International Journal Of Nanomedicine*, 7: 5175–5182. <https://doi.org/10.2147/IJN.S36479>
- Oliveira, J. D. C. P., Marinus, M. W. de L. C., & Monteiro, e. M. L. M. (2020) Práticas de atenção à saúde das crianças e adolescentes com hanseníase: discursos de profissionais. *Rev. Gaúcha Enferm*, 41. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2020.20190412>
- Ramos, J. M., Reyes, F., Lemma, D., Tesfamariam, A., Belinchón, I., & Górgolas, M. (2014). The burden of leprosy in children and adolescents in rural southern Ethiopia. *Paediatrics and international child health*, 34(1), 24–28. <https://doi.org/10.1179/2046905513y.0000000073>
- Ranjbar, M., Khazaeli, P., Pardakhty, A., Tahamipour, B., & Amanatfard, A. (2019) Preparation of polyacrylamide/poly(lactic acid) co-assembled core/shell nanofibers as designed beads for dapsone in vitro efficient delivery. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol*, 47:917–26. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1577881>
- Rumbaut, C. R., Gascón, H. L. C., Ruiz-Fuentes, J. L., Fundora, F. M. P., E Albajés, C. R. R., Henao-Martínez, A. A. F., Franco-Paredes, C., & Escobedo, A. A. (2021) Leprosy in children in Cuba: epidemiological and clinical description of 50 cases from 2012–2019. *Plos Negl Trop Dis*, 15(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009910>
- Santos, S. D., Penna, G. O., Costa, M. Da C. N., Natividade, M. S., & Texeira, M. G. (2016) Leprosy in children and adolescents under 15 years old in an urban centre in Brazil. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 111(6),359-364. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160002>
- Schneider, P. B., & Freitas, B. H. B. M (2018) Leprosy trends in children under 15 years of age in Brazil, 2001-2016, *Cad Saude Publica*, 12(34),3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00101817>
- Schneider-Rauber, G., Argenta, D. F., & Caon, T. (2020). Emerging technologies to target drug delivery to the skin – the role of crystals and carrier-based systems in the case study of dapsone. *Pharmaceutical Research*, 37(12). <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02951-4>
- Sindhuri, P., & Supraneni, J. R. (2021) Preparation, characterization and evaluation of statistically optimized dapsone loaded nano crystals. *Nveo-Natural Volatiles & Essential Oils Journal*, 5492-5505. <https://www.nveo.org/index.php/journal/article/view/4630>
- Souza, M. T. d., Silva, M. D. d., & Carvalho, R. d. Revisão integrativa: o que é? Como fazer isso? *Einstein (São Paulo)*, 8 (1) <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Tiwari, R., Tiwari, G., Wal, P., Wal, A., & Maurya, P. (2018) Development, characterization and transdermal delivery of dapsone and an antibiotic entrapped in ethanolic liposomal gel for the treatment of lapromatous leprosy, *The Open Nanomedicine Journal*, 5, 1-15. <https://doi.org/10.2174/1875933501805010001>
- Vieira, A. C., Chaves, L.L., Pinheiro, M., Ferreira, D., Sarmiento, B., & Reis, S. (2016) Design and statistical modeling of mannose-decorated dapsone-containing nanoparticles as a strategy of targeting intestinal M-cells. *International Journal of Nanomedicine*, 3(11),2601-17. <https://doi.org/10.2147/IJN.S104908>