

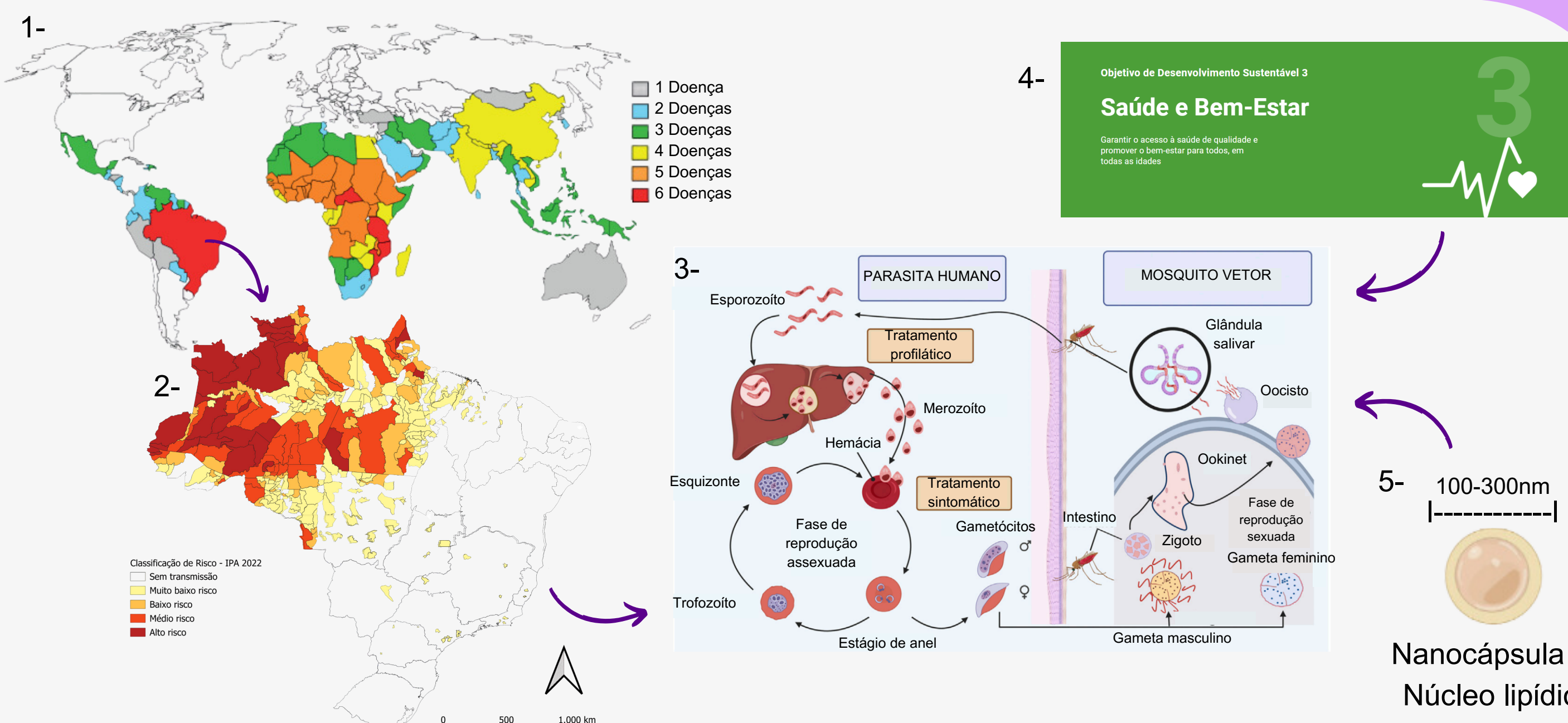
# EFEITO DE NANOCÁPSULAS CONTENDO LUMEFANTRINA E ARTEMETER EM MODELO EXPERIMENTAL DE MALÁRIA CEREBRAL

Maria Clara Nogueira Pereira<sup>1,4</sup>, Luiza Coelho de Carvalho<sup>1,4</sup>, Bianca Portugal Tavares de Moraes (Coorientador)<sup>2,3</sup>, Stela Regina Ferrarini (Coorientador)<sup>5</sup>, Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque (Orientador)<sup>1,2,3</sup>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)<sup>1</sup>, Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ<sup>2</sup>, Universidade Federal Fluminense (UFF)<sup>3</sup>, Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)<sup>4</sup>, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)<sup>5</sup>

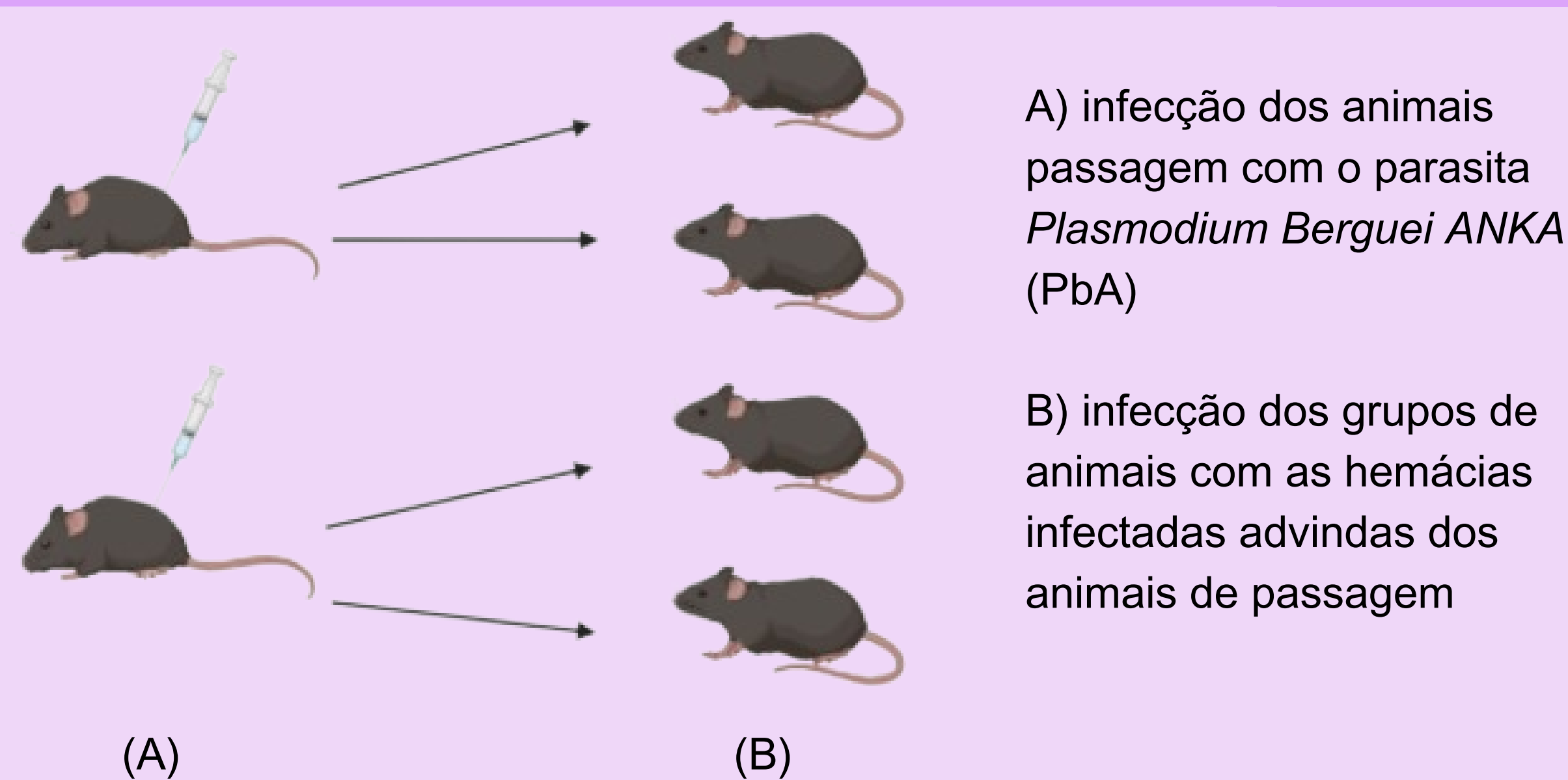
## INTRODUÇÃO

A malária cerebral (MC), causada principalmente pelo parasita *Plasmodium falciparum*, é a forma mais perigosa da doença, podendo ser fatal quando não tratada rapidamente (1). Um desafio no combate à malária tem sido a resistência dos parasitas aos principais antimaláricos, como à associação dos fármacos artemeter e lumefantrina. A partir disso, observamos a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra essa doença, como a nanoestruturação de lumefantrina e artemeter, com o intuito de amenizar a resistência e aumentar a eficácia do tratamento (2). Os nanossistemas apresentam vantagens para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, incluindo a redução da toxicidade e da dose administrada, o aumento da biodisponibilidade e a liberação controlada do fármaco. Utilizamos um modelo experimental de MC para avaliar os efeitos antimaláricos de nanocápsulas de núcleo lipídico (LNCs) contendo artemeter e lumefantrina.



Fontes das figuras: 1) Distribuição global de DTN's - Fundação Oswaldo Cruz 2019; 2) Mapa de risco da malária no Brasil - Ministério da Saúde - Gov.br 2023; 3 e 5) Potential of nanoformulations in malaria treatment, 2022; 4) ODS 3 - Saúde e Bem-estar - Universidade de São Paulo, 2024

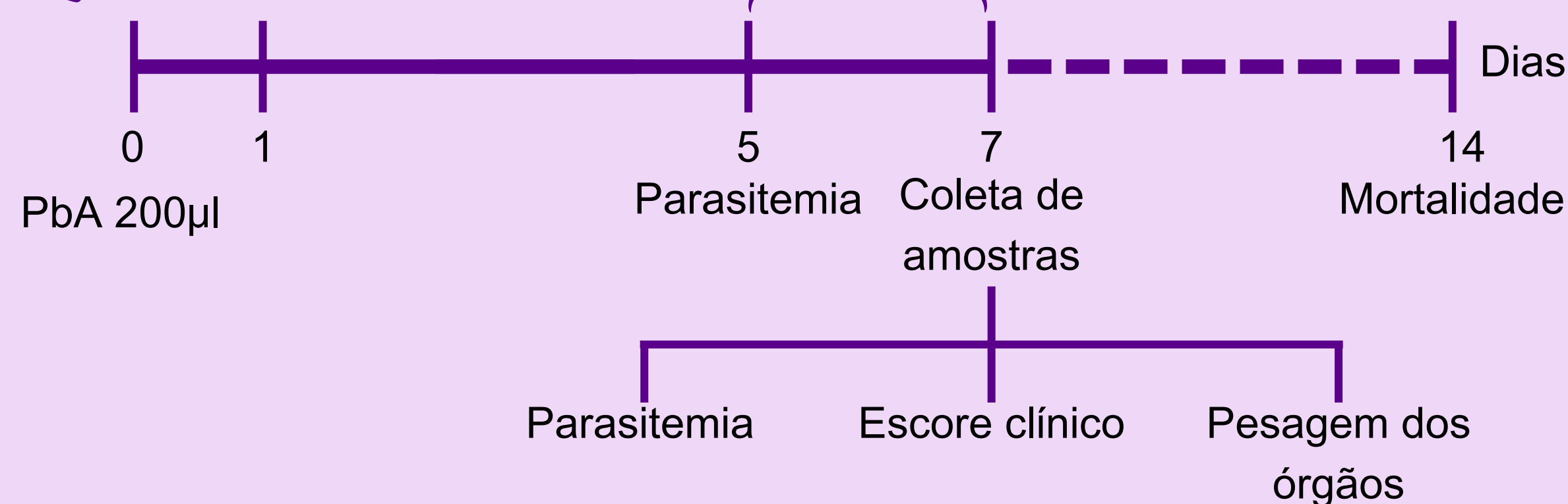
## METODOLOGIA



(A)

(B)

Tratamento (LNC artemeter+lumefantrina)  
0,6 mg/kg de ART  
3,4 mg/kg de LUMF



Fonte: autoral

## RESULTADOS

A partir da análise do gráfico de sobrevivência (figura 6), observamos que o tratamento com lumefantrina e artemeter nanoencapsulados no modelo de malária cerebral foi promissor, uma vez que os animais que receberam o fármaco nanoestruturado (LNC artemeter+lumefantrina) apresentaram 100% de sobrevivência comparado ao grupo não infectado e, além disso, demonstrou superar o grupo de animais tratados com cloroquina e com os fármacos livres. Ademais, as outras análises evidenciaram compatibilidade com tal bom resultado, pois, como pode ser observado no gráfico da parasitemia (figura 7), os animais que receberam artemeter e lumefantrina nanoencapsulados, no décimo dia após a infecção, zeraram o número de parasitos no organismo, diferentemente do grupo que recebeu a droga livre, o qual não obteve nenhuma recuperação, já que a parasitemia permaneceu elevada após o tratamento.

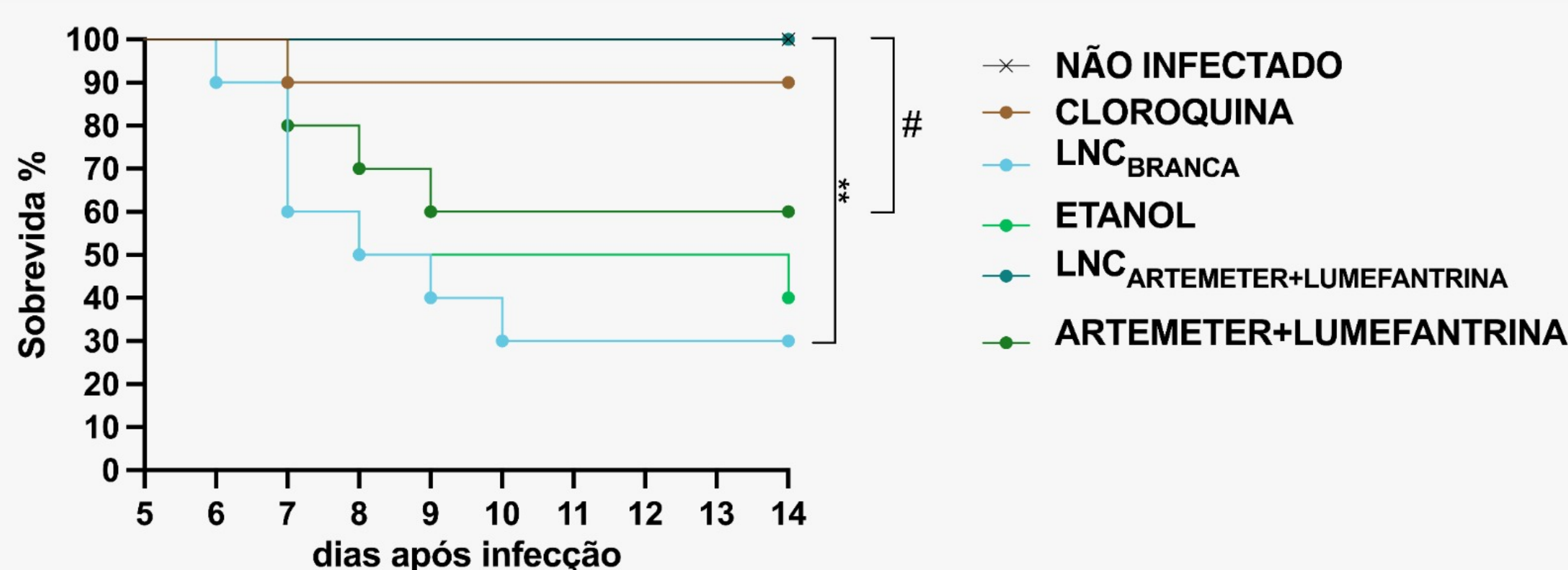


Figura 6 – Análise de sobrevivência dos animais infectados com PbA e tratados com LNC artemeter + lumefantrina – \* ou # Diferença estatisticamente significativa (p<0.05) de acordo com o teste de Kaplan-mayer seguido do teste de Log-rank. \* representa diferença estatística entre LNC branca e LNC artemeter + lumefantrina e # representa diferença estatística entre ARTEMETER + LUMEFANTRINA e LNC artemeter + lumefantrina. n=10.

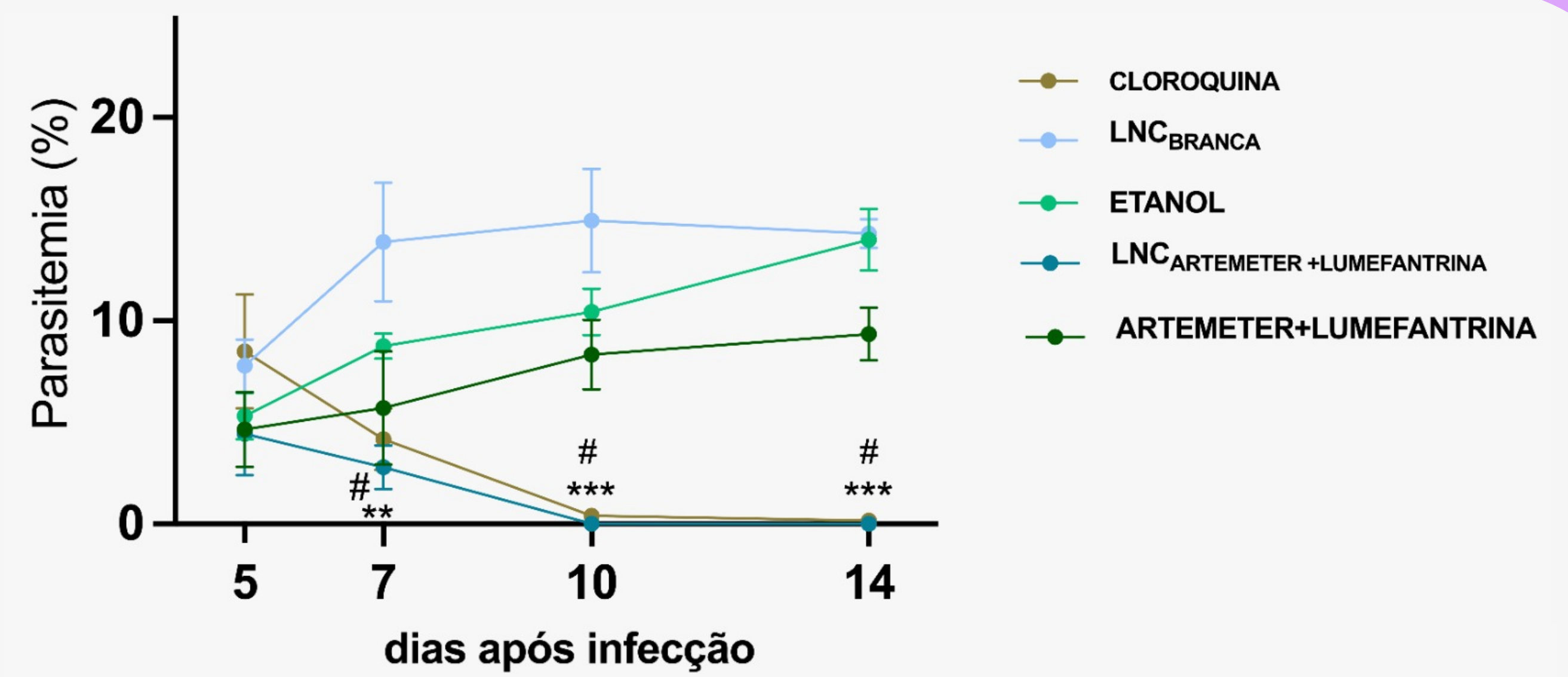


Figura 7 – Análise de parasitemia dos animais infectados com PbA e tratados com LNC artemeter + lumefantrina – Análise estatística: one way ANOVA com comparações múltiplas seguido de pós-teste Bonferroni. \* representa diferença estatística entre LNC branca e LNC artemeter + lumefantrina e # representa diferença estatística entre ARTEMETER + LUMEFANTRINA e LNC artemeter + lumefantrina. \*: p<0,05; \*\*: p<0,005; \*\*\*: p<0,0001.

O escore clínico (figura 8), leva em conta parâmetros comportamentais e físicos, sendo eles: piloereção, corpo arqueado, andar vacilante, convulsões, paralisia de pata, coma, taxa de respiração, cor da pele, batimento cardíaco, lacrimação, fechamento de pálpebras, força ao agarrar, perda de tônus dos membros, abdominal e corporal, alteração da temperatura corporal, interesse pelo ambiente e escape ao toque, atribuindo 1 ponto para cada sinal clínico presente no animal. Essa análise se mostrou também compatível às análises de sobrevivência e parasitemia, demonstrando que as nanocápsulas foram capazes de proteger os animais, uma vez que, no 10º dia após a infecção, o tratamento zerou as condições corporais clínicas dos animais, previamente infectados com o parasito, o que indicou o fim dessa infecção. Vale ressaltar que os outros grupos não apresentaram recuperação.

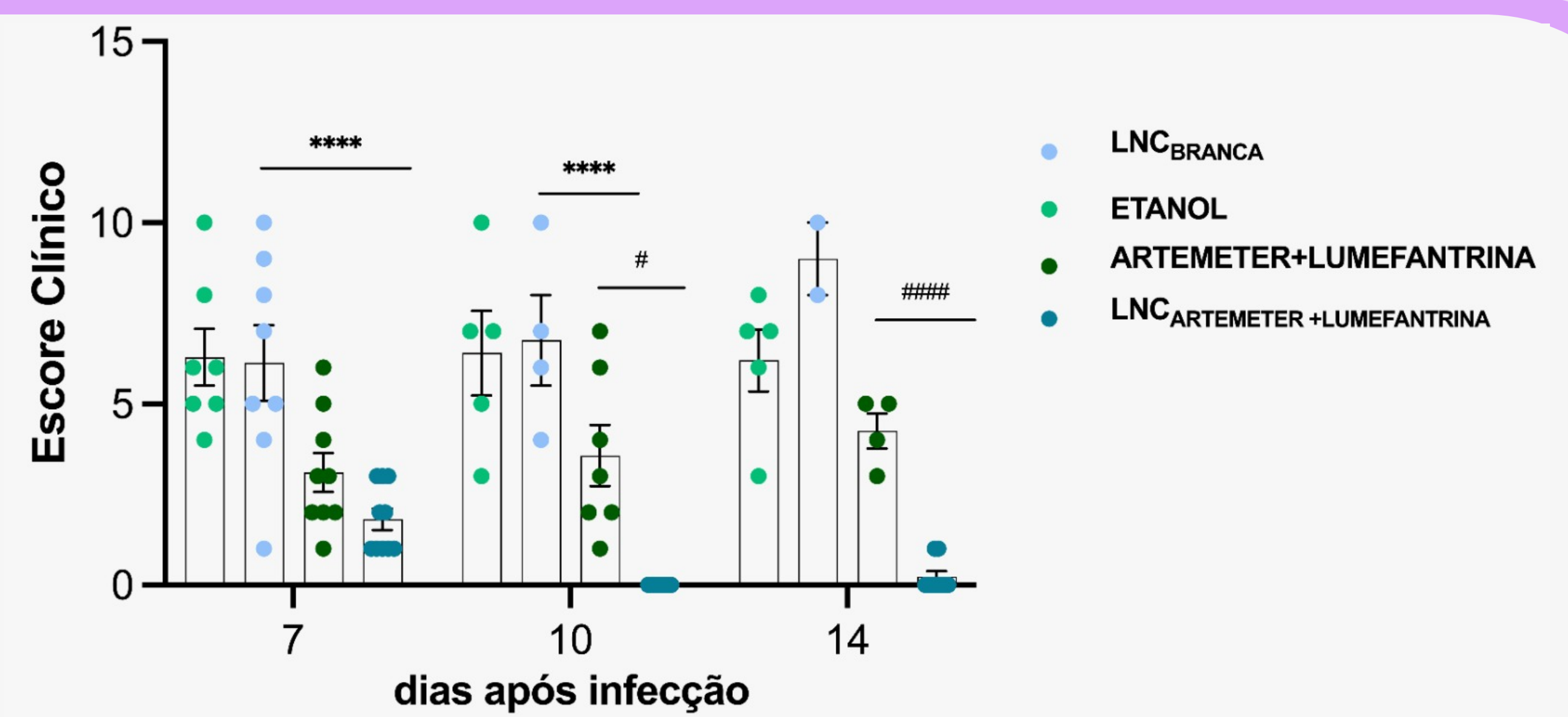


Figura 8 – Análise clínica através do escore clínico dos animais infectados com PbA e tratados com LNC artemeter + lumefantrina através do escore clínico nos dias 7, 10 e 14 após a infecção (dpi). n>4. Análise estatística: one way ANOVA com comparações múltiplas seguido de pós-teste Bonferroni. Dados apresentados como média ± erro padrão da média (SEM). \* representa diferença estatística entre LNC branca e LNC artemeter + lumefantrina e # representa diferença estatística entre ARTEMETER + LUMEFANTRINA e LNC artemeter + lumefantrina. \*: p<0,05; \*\*\*\*: p<0,0001.

A hepatoesplenomegalia foi observada em todos os grupos infectados, o que se configura como uma evidência normal do curso da doença. Entretanto, pôde ser observado que animais tratados com artemeter e lumefantrina nanoencapsulados exibiram uma diferença significativa ao controle de nanocápsulas brancas na análise esplênica. Por outro lado, apesar de ocorrer uma redução da parasitemia e escore clínico frente aos grupos controles e à droga livre, observamos que não houve alterações significativas no peso do fígado/ peso corporal do animal (figura 9).

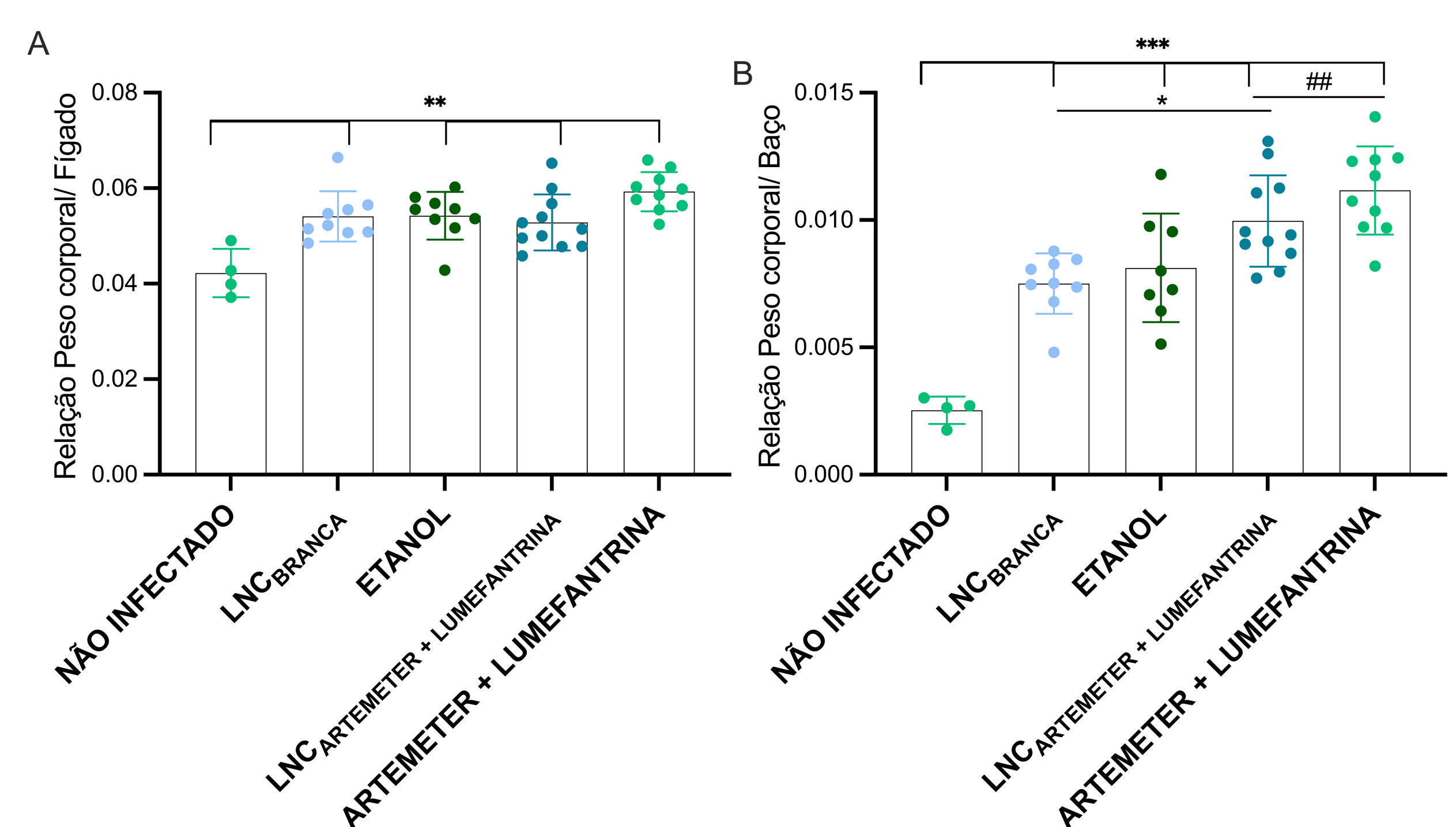


Figura 9 – Relação baço/ fígado/ peso corporal. Índices de baço e fígado medidos em relação ao peso corporal no 7º dia pós-infecção (dpi). A. Relação baço/peso corporal. \*p<0,05; \*\*p<0,001; \*\*\*p<0,0001. n= 4-11. B. Relação fígado/peso corporal. \*\*p<0,005. n= 4-11. D Análise estatística: one way ANOVA seguida pelo pós-teste de Bonferroni. Dados apresentados como média ± erro padrão da média (SEM).

## CONCLUSÃO

É possível concluir, portanto, que o sistema LNC artemeter+lumefantrina mostrou ser estável e seguro para o tratamento da malária cerebral. Embora não houve diferença significativa na análise do peso corporal/fígado e baço, a nanoformulação aumentou a sobrevivência dos animais em 100% comparado ao grupo não infectado, diminuiu sinais clínicos, de forma que no 10º dia após a infecção os animais que receberam as nanocápsulas já se mostraram sem sinais e sintomas e houve a redução da parasitemia comparado aos grupos controles. Desta forma, o nanossistema se mostrou promissor para o combate da doença em regiões endêmicas e também mostrou ser merecedor de investimento para assim garantir saúde de qualidade para toda a população.

## REFERÊNCIAS

- (1) Malária. (n.d.). Who.int. Retrieved December 20, 2023, from [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria?gclid=Cj0KCCQAm4WsBhCjARIsAEJIEzXjLH5h7\\_CGrxK1CNpu71QkKPN07R9krDfHOqTT6X2ULECF3QEeUaAv36EALw\\_wcB](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria?gclid=Cj0KCCQAm4WsBhCjARIsAEJIEzXjLH5h7_CGrxK1CNpu71QkKPN07R9krDfHOqTT6X2ULECF3QEeUaAv36EALw_wcB)
- (2) Y. BOATENG-MARFO et al. Intravenous human serum albumin (HSA)-bound artemether nanoparticles for treatment of severe malaria. Colloids and Surfaces. A 536 (2018) 20–29
- (3) ODS 3 – Saúde e bem-estar. (n.d.). Usp.br. Retrieved March 12, 2024, from <https://agenda2030.diretorp.usp.br/2022/02/21/ods-3-saude-e-bem-estar/>
- (4) DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS. Fiocruz.Br. Retrieved March 12, 2024, from [https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/RJSSaudeAmanha\\_Texto0035\\_V03.pdf](https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/RJSSaudeAmanha_Texto0035_V03.pdf)
- (5) Mapa de risco por município de infecção, Brasil, 2022. (n.d.). Ministério da Saúde. Retrieved March 12, 2024, from <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-z/m/malaria/situacao-epidemiologica-da-malaria/mapa-de-risco-por-municipio-de-infeccao-brasil-2022/view>
- (6) Chaves, J. B., Portugal Tavares de Moraes, B., Regina Ferrarini, S., Noé da Fonseca, F., Silva, A. R., & Gonçalves de Albuquerque, C. F. (2022). Potential of nanoformulations in malaria treatment. Frontiers in Pharmacology, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.999300>