



Título: Avaliação da atividade antimalárica *in vitro* e *in vivo* de novos endoperóxidos

Autores: Lis Lobo^{1,4}, Lília Cabral², Inês Sena², Lurdes Cristiano², Valter Andrade-Neto³, Fátima Nogueira^{1,4}.

Afilições: ¹Instituto de Higiene e Medicina Tropical, UEI Parasitologia Médica, Universidade Nova de Lisboa. ²Centro de Ciências do Mar, Departamento de Química e Farmácia, Universidade do Algarve. ³Laboratório de Biologia da Malária e Toxoplasmose, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil. ⁴ *Global Health and Tropical Medicine*, IHMT/UNL.

Introdução

A malária é a doença parasitária com maior impacto na saúde nas regiões tropicais e subtropicais. Estima-se a ocorrência de mais de 207 milhões de casos clínicos e mais de 1 milhão de mortes anualmente devido a esta doença.

Os antimaláricos continuam a ser uma ferramenta indispensável na luta contra esta doença, assim, a Organização Mundial da Saúde recomenda as terapias combinadas com derivados de artemisinina (ACTs) para o tratamento da malária não complicada por *Plasmodium falciparum*. Porém, a recente confirmação de casos de falência terapêutica à artemisinina e a ausência de outras opções terapêuticas disponíveis, impõem o desenvolvimento de novos fármacos. Neste sentido sintetizamos novos endoperóxidos (trioxolanos e tetraoxanos) e procedemos à avaliação do seu potencial antimalárico *in vitro* e *in vivo*.

Objetivos

Avaliar a atividade antimalárica de novos endoperóxidos: (i) *in vitro*, em estirpes de *P. falciparum* e (ii) *in vivo* em modelo murino.

Métodos

A avaliação da atividade antimalárica estágio-específica *in vitro* foi efectuada nas estirpes de *P. falciparum* 3D7 e IPC5202 (com diferentes graus de susceptibilidade à cloroquina/mefloquina e aos derivados da artemisinina respectivamente), utilizando-se o ensaio *ring-stage survival assay* (RSA) adaptado: tratamento de anéis (< 10h após reinvasão) por 6h com DHA ou endoperóxidos e avaliação da viabilidade por rodamina 123.

A atividade antimalárica *in vivo* foi avaliada pelo ensaio *4-day suppressive test* em ratinhos Balb/C infectados com *P. berghei* - ANKA e tratados por via oral na dose de 50 mg/Kg.

Resultados



Nos ensaios *in vitro* na estirpe 3D7, o IC_{50}^{6h} estimado para DHA foi de $12,68 \pm 0,55$ nM e na estirpe IPC5202 foi de $82,84 \pm 7,87$ nM. Na estirpe 3D7 o RSA foi estimado entre 0 - 72,55% e na estirpe IPC5202 foi estimado entre 0 - 93,23% de sobrevivência. *In vivo*, ao 10º dia os compostos LC131, LC136 e MIS13 apresentaram 100% de redução de parasitemia e os demais apresentaram redução superior a 76%.

Conclusões.

In vitro, o ensaio RSA adaptado foi eficaz na avaliação da susceptibilidade das duas estirpes de *P. falciparum* aos endoperóxidos em estudo. *In vivo*, três dos endoperóxidos testados, tiveram efeito curativo na dose de 50 mg/Kg.