

6.^{as} JORNADAS CIENTÍFICAS do IHMT

Instituto de Higiene e Medicina Tropical
11 dezembro 2015



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

Autores: L. Lobo¹, L. Cabral², I. Sena², S. Rodrigues³, L. Cristiano², V. Andrade-Neto⁴, F. Nogueira¹.

¹*Global Health and Tropical Medicine*, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa (UNL). ² Centro de Ciências do Mar, Departamento de Química e Farmácia, Universidade do Algarve. ³ Centro de Investigação em Genética Molecular Humana, Faculdade de Ciências Médicas, UNL. ⁴ Laboratório de Biologia da Malaria e Toxoplasmose, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil.

Introdução: A malária e 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 anti maláricos continuam a ser uma ferramenta indispensável na luta contra esta doença, assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) 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 a artemisinina e a ausência de outras opções terapêuticas disponíveis, impõem o desenvolvimento de novos fármacos. Assim foi preparada uma biblioteca de endoperóxidos sintéticos e avaliada quanto a atividade antimalarica *in vitro* e *in vivo*.

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

Métodos: A avaliação da atividade antimalarica estagio-específica *in vitro* foi efetuada nas estirpes de *P. falciparum* 3D7 e IPC5202 (com diferentes graus de suscetibilidade a cloroquina/ mefloquina e aos derivados da artemisinina respetivamente), utilizando-se o ensaio *ring-stage survival assay* (RSA) adaptado: tratamento de estadio anel (0 a 10h após reinvasão) durante 6h com DHA e avaliação da viabilidade pela resazurina.

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 IC50^{6h} estimado para DHA foi de 12,68 ± 0,55 nM e na estirpe IPC5202 o IC50^{6h} foi de 82,84 ± 7,87 nM. *In vivo*, ao 10o dia os compostos LC131, LC136 e MIS13 foram 100% eficazes, LC92, LC129, LC13, LC132 e LC163 apresentaram redução de parasitemia superior a 76%.

Conclusões: O ensaio RSA adaptado se mostrou eficaz na avaliação da suscetibilidade das duas estirpes de *P. falciparum*, e poderá ser utilizado para avaliação dos endoperoxidos em estudo. Três dos endoperoxidos testados, tiveram efeito curativo na dose de 50 mg/Kg.