

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-graduação em Farmacologia

Érica Fonseca Brandão

USO DA NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA

Belo Horizonte
2021

Érica Fonseca Brandão

USO DA NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA

Projeto do trabalho de conclusão de curso, apresentado como exigência para obtenção do título de especialização em farmacologia, ministrado pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, sob a orientação do professor: Walter Luís Garrido Cavalcante.

Belo Horizonte
2021

043

Brandão, Érica Fonseca.

Uso da nanotecnologia no tratamento da malária [manuscrito] / Érica Fonseca
Brandão. – 2021.

46 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Walter Luís Garrido Cavalcante.

Monografia (especialização) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Especialização em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Malária. 3. Plasmodium. 4. Nanotecnologia. I. Cavalcante, Walter Luís Garrido. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS INSTITUTO
DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

USO DA NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DA

MALÁRIA ÉRICA FONSECA BRANDÃO

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 18 de maio de 2021, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais

Ma. Êmylle Karoline Ramos Pinto

Universidade Federal de Minas Gerais

Walter Luís Garrido Cavalcante - Orientador

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 18 de maio de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Carlos Pinheiro de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 19/05/2021, às 11:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Walter Luis Garrido Cavalcante, Professor do Magistério Superior**, em 19/05/2021, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Emylle Karoline Ramos Pinto, Usuário Externo**, em 24/05/2021, às 13:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0706849** e o código CRC **3A7DE059**.

RESUMO

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitida ao homem através da picada de fêmeas do mosquito *Anopheles*. Diante das dificuldades como o aumento da resistência aos medicamentos disponíveis, toxicidade e necessidades de altas doses de fármacos, a nanotecnologia apresenta-se como uma alternativa para aperfeiçoar o tratamento nos diferentes estágios de vida do parasito. As nanopartículas possibilitam que os antimaláricos sejam levados exclusivamente às células infectadas por *Plasmodium* e eliminam o parasito com uma dose única, reduzindo efeitos secundários. Estas partículas podem ser usadas de duas formas: pelo direcionamento passivo ou ativo; o primeiro refere-se ao uso de nanocarreadores convencionais, como lipossomas e as nanopartículas poliméricas. Já a segmentação ativa refere-se ao uso de nanocarreadores modificados na superfície com ligantes como carboidratos, proteínas, peptídeos ou anticorpos. Assim, este trabalho objetiva realizar uma revisão dos fármacos atualmente utilizados para o tratamento da malária e evidenciar as aplicações da nanotecnologia na terapêutica e prevenção da malária. Podemos concluir que, embora a malária ainda apresente desafios, os avanços no desenvolvimento e implementação nanotecnológica são uma ferramenta promissora para o diagnóstico, desenvolvimento de vacinas, em dispositivos para testes rápidos e no tratamento da doença.

Descritores: Malária; Nanotecnologia; Nanomedicamentos.

ABSTRACT

Malaria is an infectious disease caused by the protozoa of the *Plasmodium* genus, it is transmitted to humans through the bite of *Anopheles* mosquitoes female. Faced with difficulties such as increased resistance to available drugs, toxicity and the need for high doses of drugs, nanotechnology is an alternative to optimize treatment in the different stages of the parasite's life. Nanoparticles make it possible for antimalarials to be taken exclusively to cells infected with *Plasmodium* and eliminate them with a single dose, reducing side effects. They can be used in two ways: by passive and active targeting; the first term refers to the use of conventional nanocarriers, such as liposomes and polymeric nanoparticles. Active segmentation refers to the use of nanocarriers modified on the surface with ligands such as carbohydrates, proteins, peptides or antibodies. Thus, this work aims to carry out a review of the drugs currently used for the treatment of malaria and to highlight the applications of nanotechnology in therapy and prevention of malaria. We can concluded that, CÃO although malaria still presents challenges, advances in the development and implementation of nanotechnology are a promising tool for the diagnosis, development of vaccines, in devices for rapid tests and in the treatment of the disease.

Descriptors: Malaria; Nanotechnology; Nanomedicines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: : Ciclo de vida de parasitos <i>Plasmodium spp.</i> no fígado humano e eritrócitos	15
Figura 2 : Representação esquemática das nanopartículas utilizadas na terapia.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDMC – Bisdemetoxicurcumina

CAT - Catalase

CSA - Condroitina A

DAC - Diacetilcurcumina

EROs - Espécies Reativas de Oxigênio

GR - Glutadiona Redutase

GSH - Glutadiona Reduzida

HGR - Glutadiona Redutase Humana

HP1 - Heterocromatina

HSPGs - Proteoglicanos do Sulfato de Heparano

MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade

NC - Nanocápsula

Nch - Cloroquina Nanoconjugada

NE - Nanoemulsão

NS - Nanoesfera

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR- Reação em cadeia da polimerase

PQ – Primaquina

SBET - Malaria standby emergency treatment

SOD - Superóxido Dismutase

STTs - Sistemas Terapêuticos Transdêrmicos

TRDs - Testes Rápido de Diagnóstico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	11
2.1 OBJETIVO GERAL.....	11
2.1.1 Objetivos específicos	11
3 MATERIAL E MÉTODOS	12
3.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA	12
3.2 COLETA DE DADOS	12
4 REFERENCIAL TEÓRICO	13
4.1 MALÁRIA.....	13
4.2 DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DA MALÁRIA	17
4.3 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO CONVENCIONAL DA MALÁRIA.....	18
4.3.1 Quinina e seus derivados	20
4.3.2 Cloroquina	20
4.3.3 Sulfonoamidas e seus derivados	22
4.3.4 Azul de metileno	22
4.3.5 Artemisinina e seus derivados.....	23
4.3.6 Curcumina e seus derivados	24
4.3.7 Resveratrol.....	24
4.3.8 Vimblastina.....	25
4.3.9 Taxol e seus derivados	25
5. USO DA NANOTECNOLOGIA NA TERAPIA ANTIMALÁRICA	26
5.1 USO DE LIPOSSOMAS EM VACINAS CONTRA A MALÁRIA	29
5.2 USO DE NANOCARREADORES ANTIMALÁRICOS COM NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS	30
5.3 NANO E MICROEMULSÕES COMO PORTADORES DE ANTIMALÁRICOS 31	
5.4 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS COMO NANOCARREADORES DE ANTIMALÁRICOS	32
5.5 DENDRÍMEROS USADOS COMO NANOCARREADORES ANTIMALÁRICOS	33
5.6 USO DE QUITOSANA COMO NANOCARREADOR ANTIMALÁRICO	33
6. CONCLUSÃO	35
7. REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

As doenças parasitárias acometem cerca de 30% da população mundial, destacando-se a malária, que é responsável anualmente por aproximadamente dois milhões de mortes (RATHEE *et al.*, 2015). Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou 161 milhões de casos e 430.000 mortes por malária (ROBERTS, PAIN, CHITNIS, 2020). Os parasitos causadores da malária estão presentes em áreas urbanas, atingindo aproximadamente 100 milhões de pessoas, por isso a malária é uma preocupação rotineira e importante na gestão de saúde pública (FRANÇA, SANTOS, VILLAR, 2008). Existem evidências de que a ocorrência da doença em crianças e mulheres grávidas é relevante especialmente em países tropicais, podendo ocasionar anemia crônica, parto prematuro e mortalidade neonatal (COX, 2010; ROBERTS, PAIN, CHITNIS, 2020).

As 5 espécies causadoras da malária são de protozoários pertencentes ao gênero *Plasmodium*: *P. malariae*, *P. ovale*, *P. falciparum* e *P. vivax*. A doença é transmitida pelo mosquito vetor do gênero *Anopheles*, através da picada em seres humanos (DANESHVAR *et al.*, 2009). As duas últimas espécies de protozoários mencionadas são as que provocam maior mortalidade. (ISLAN *et al.*, 2017). No Brasil, a disseminação da malária teve início por volta de 1980 durante o desenvolvimento de projetos agropecuários e diversas instalações mineradoras na região amazônica (FRANÇA, SANTOS, VILLAR, 2008).

Há incidência da malária no continente Africano, Sudeste Asiático e região Amazônica da América do sul. O Brasil é o terceiro país de maior endemicidade da malária no mundo, sendo 90% dos casos no norte e nordeste, que engloba os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhã, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins (GOMES *et al.*, 2011).

Embora existam fármacos para o tratamento da malária, um dos principais desafios da quimioterapia convencional é a resistência múltipla a medicamentos e o direcionamento intracelular inespecífico, resultando em altas doses necessárias e toxicidade intolerável, que favorecem a proliferação da doença (SANTOS-MAGALHÃES, MOSQUEIRA, 2010). Neste cenário, sistemas de liberação controlada de fármacos vêm recebendo atenção especial nesta área de

pesquisa, com o desenvolvimento de estratégias para a veiculação de agentes bioativos e vacinas na forma de nanodispositivos tais como lipossomas, nanopartículas e micropartículas. Diversos nanossistemas já demonstraram eficácia na otimização de vacinas e quimioterápicos destinados ao controle da malária (ADITYA *et al.*, 2013; RATHEE *et al.*, 2015).

As principais nanopartículas utilizadas na área da biomedicina são as magnéticas; os nanotubos de carbono; micelas poliméricas; nanocápsulas; nanoesferas; transportadores lipídicos; nanopartículas poliméricas e lipossomas; sendo que os três últimos têm se mostrado mais eficazes (ISLAN *et al.*, 2017). Observou-se que estes nanomateriais com fármacos antimaláricos apresentaram propriedades físico-químicas e farmacocinéticas vantajosas, como a baixa solubilidade em água, baixa biodisponibilidade, meia-vida curta e melhora na absorção (CHARLIE-SILVA; FRACETO; DE MELO, 2018). Recentemente, outros compostos como vitaminas, proteínas, extratos de plantas, ácidos nucleicos, carboidratos e polímeros biodegradáveis tem sido investigado para o controle da malária (VALENTIM *et al.*, 2019). A eficácia dos medicamentos não é o único parâmetro aplicado no combate à malária, mas também ao acesso à saúde, aos custos inerentes, ao tratamento e aos subsídios e medidas de controle governamentais, que pode ser insuficiente dependendo da região (AMARAL, 2015).

Neste trabalho, foi discutida a aplicabilidade da nanotecnologia como uma ferramenta promissora para o tratamento da malária, devido aos problemas que a terapia medicamentosa da malária enfrenta atualmente. O trabalho também relata o mecanismo farmacológico da nanoterapia nesta patologia.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão na literatura sobre a malária com foco na nanotecnologia aplicada ao tratamento.

2.1.1 Objetivos específicos

- Descrever o ciclo biológico da malária;
- Descrever os fármacos utilizados atualmente na terapia antimalárica;
- Identificar as dificuldades da terapia antimalárica convencional;
- Abordar a aplicação da nanotecnologia para solucionar os problemas atrelados a terapia antimalárica convencional.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

A presente pesquisa é classificada como descritiva, pois tem o intuito de descrever as aplicações da nanotecnologia na terapia antimalárica. O procedimento técnico utilizado para elaboração dessa pesquisa é a revisão bibliográfica. Quanto aos fins, trata-se de uma pesquisa exploratória.

3.2 COLETA DE DADOS

Para este trabalho realizou-se um levantamento bibliográfico, usando os descritores: *nanotecnologia*; *malária*; *nanomedicamentos*. Os critérios de inclusão para elaboração deste estudo foram artigos científicos, dissertações e teses, obtidos através das bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online (sciELO)* e PubMed.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 MALÁRIA

A infecção malárica (Figura 1) tem início a partir da picada em humanos (hospedeiro) pelo mosquito fêmea do gênero *Anopheles* infectado pelo *Plasmodium*, inoculando cerca de 200 esporozoítos (MUTIS *et al.*, 2005). Após 30 minutos, os esporozoítos infectam as células do fígado (hepatócitos), ocorrendo a diferenciação em esquizontes. Para as espécies *P. falciparum* e *P. vivax* o desenvolvimento e a multiplicação dos protozoários ocorrem em uma semana, já para a espécie *P. malariae*, em duas semanas. Nas infecções ocasionadas pelos *P. vivax* e *P. ovale* o mosquito inocula populações de esporozoítos distintas, sendo que algumas se desenvolvem rapidamente enquanto outras permanecem em estado de latência nos hepatócitos, estes últimos são denominados hipnozoítos e são responsáveis pelas recorrências da doença após períodos variáveis de incubação (TARUN *et al.*, 2006). Os esquizontes no fígado se rompem e liberam milhares de merozoítos por meio de multiplicação assexuada (MUTIS *et al.*, 2005). Essa replicação inicial no fígado é denominada de ciclo exoeritrocítico. Nessa parte do ciclo a multiplicação dos protozoários ocorre em 48 horas para *P. Falciparum*, com picos febris e calafrios que podem levar o paciente ao óbito, sendo denominada de “Malária terçã maligna”. A infecção causada pelo *P. Vivax* apresenta picos febris entre 36 e 48 horas, neste caso é classificada como “Malária terçã benigna” que, no geral, não acarreta na morte do paciente. Infecções provocadas pelo *P. Ovale* são denominadas como “Malária terçã” e, por fim, infecções por *P. Malarie* são “Malária quartã”, devido aos picos febris a cada 72 horas. (DANESHVAR *et al.*, 2009).

Os merozoítos liberados infectam os eritrócitos e utilizam os recursos das células para o aumento de tamanho e multiplicação assexuada (ciclo Eritrocítico). No vacúolo digestivo, os parasitas clivam a hemoglobina, liberando aminoácidos e grupos protéticos, denominados de heme. Este grupo é tóxico tanto para o parasito como o hospedeiro. Logo, para sobreviver, o parasito converte, através do processo de bio-cristalização, a molécula em hemozoína, conhecida como pigmento malárico (HÄNSCHEID, EGAN, GROBUSCH, 2007). Coban *et al.* (2005)

mostraram que a hemozoína, encontrada nos macrófagos durante a doença, estimula as células do sistema imunológico do hospedeiro, via receptores do tipo Toll (TLR9), sendo capaz de ativar respostas imunes inatas *in vivo* e *in vitro*, resultando na produção de citocinas, quimiocinas e na regulação positiva de moléculas coestimulatórias. Anos mais tarde, descreveu-se que a hemozoína também promove a inibição da capacidade fagocítica de monócitos e de granulócitos, predispondo as pessoas com malária a infecções bacterianas disseminadas (SCHUMANN, 2007). Como a infecção malárica está relacionada ao crescimento e desenvolvimento do parasito nos glóbulos vermelhos, a mortalidade pode decorrer da anemia, especialmente em mulheres grávidas, pois os glóbulos vermelhos parasitados são sequestrados da placenta (ROBERTS, PAIN, CHITNIS, 2020).

Os merozoítos nos eritrócitos originam os trofozoítos, que sofrem divisão nuclear, tornando-se esquizontes sanguíneos e, por último, passam por uma nova divisão (esquizogonia), originando merozoítos que são liberados e infectam novas hemácias (GOMES *et al.*, 2011). O período do ciclo eritrocítico varia conforme a espécie, para o *P. falciparum* é de 36 a 48 horas; o *P. malariae* é de 72 horas; o *P. vivax* e o *P. ovale* é de 48 horas (GOMES *et al.*, 2011).

Nos humanos, os merozoítos podem dar origem aos gametócitos, que são responsáveis pela reprodução sexuada que ocorre no mosquito vetor, dando origem a novos esporozoítos (MARKUS, 2018).

Filarsky *et al.*, (2018) descobriram que o parasito *Plasmodium* mantém a produção de gametas sob rígido controle epigenético usando a proteína 1 de heterocromatina (HP1). Ao investigar a biologia específica por sexo dos gametócitos do *Plasmodium falciparum*, Miao *et al.*, (2017) identificaram um total de 1244 e 1387 proteínas em gametócitos masculinos e femininos maduros, respectivamente, sendo que 119 proteínas do sexo masculino são associadas aos flagelos e replicação do genoma, ao passo que no proteoma feminino, 262 proteínas estão envolvidas no metabolismo, tradução e funções organelares (MIAO *et al.*, 2017).

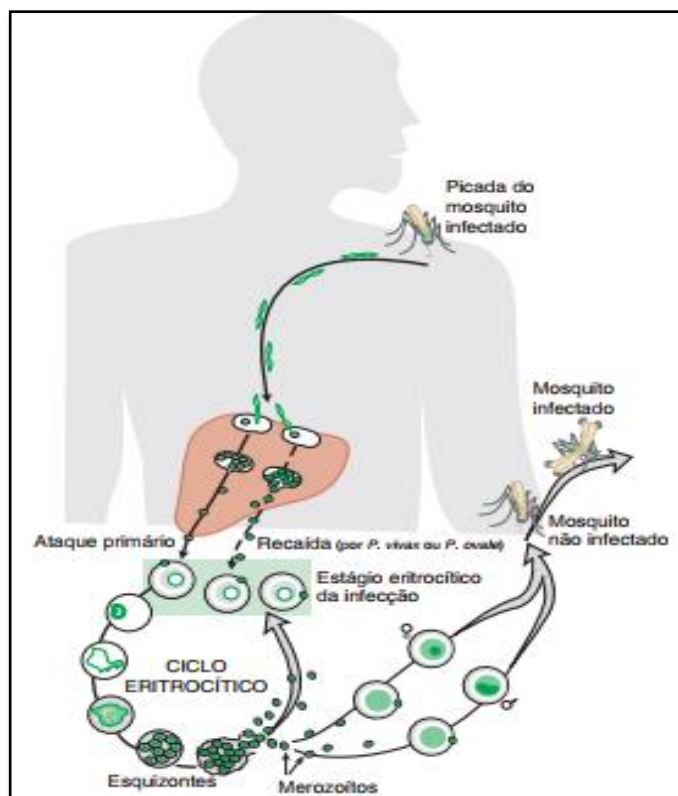


Figura 1: Ciclo de vida de parasitos *Plasmodium spp* no homem. O mosquito vetor inocula distintas populações de esporozoítos. As células do fígado (hepatócitos) são atingidas e os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos, alguns esporozoítos podem se diferenciar em hipnozoítos (forma latente de alguns parasitos). A célula se rompe liberando milhares de merozoítos, que infectam os eritrócitos, nos quais utilizam recursos para aumentar de tamanho, originando os trofozoítos que sofrem divisão nuclear, passando a esquizontes sanguíneos, que se rompem e liberam merozoítos. Os trofozoítos podem dar origem aos gametócitos, que por sua vez, podem infectar outros mosquitos (GOODMAN *et al.*, 2012).

Em algumas espécies de parasitos, as hemácias infectadas apresentam protruções eletrodensas na superfície facilitando a aderência com células endoteliais de vênulas e capilares de órgãos, como pulmões, rins e cérebro. A presença de adesinas do *Plasmodium* (*knobs*) aumentam a gravidade da doença, devido a citoaderência (GOMES *et al.*, 2011). Juntamente com a citoaderência existe a produção de rosetas, em que as células infectadas aderem-se às não-infectadas, tornando-se rígidas, alterando o fluxo sanguíneo pela formação de agregados celulares que interferem na microcirculação (DONDORP *et al.*, 2008) A principal espécie responsável pela citoaderência é o *P. falciparum* e em menor proporção o *P. vivax* (FILHO *et al.*, 2014).

Filarsky *et al.*, (2018) descobriram que o parasito *Plasmodium* mantém a produção de gametas sob rígido controle epigenético usando a proteína 1 de heterocromatina (HP1). Ao investigar a biologia específica por sexo dos gametócitos do *Plasmodium falciparum*, Miao *et al.*, (2017) identificaram um total de 1244 e 1387 proteínas em gametócitos masculinos e femininos maduros, respectivamente, sendo que 119 proteínas do sexo masculino são associadas aos flagelos e replicação do genoma, ao passo que no proteoma feminino, 262 proteínas estão envolvidas no metabolismo, tradução e funções organelares (MIAO *et al.*, 2017).

Técnicas de biotecnologia, como reação em cadeia da polimerase (PCR), são utilizadas para desvendar aspectos da biologia de parasitos da malária, especialmente do *Plasmodium falciparum*. Os resultados contribuem o avanço no conhecimento do mecanismo molecular usado pelos parasitos maláricos, além de auxiliar na elaboração de fármacos e vacinas para interromper a transmissão da malária (SEXTON *et al.*, 2019).

A malária é uma doença que pode ocasionar complicações sistêmicas tais como anemia, malária cerebral, comprometimento de órgãos, como o fígado, rim e pulmão e a exposição do feto ao parasito pode resultar em complicações após o nascimento (DUROJAYE *et al.*, 2019). Apesar da malária ser uma doença grave, existem indivíduos infectados que não morrem em áreas endêmicas, isto se deve às exposições repetidas a um número menor de parasitos, induzindo resposta imunológica diferenciada (NINA, MUNIZ, GRISOTTO, 2017). Estudos recentes sugerem que a cura da doença depende da manutenção de um equilíbrio entre as citocinas inflamatórias, para controlar a parasitemia, e as anti-inflamatórias, para controlar a imunopatogenia (BASÍLIO; SANTANA; MOREIRA, 2019).

Na fase inicial da doença, o paciente pode ser tratado e apresentar recuperação rápida, contudo, se houver falha ou atraso no tratamento farmacológico, a parasitemia pode aumentar, levando à malária grave, principalmente nas infecções por *P. falciparum*. A gravidade da doença está diretamente relacionada a parâmetros do hospedeiro como vulnerabilidade às formas graves da doença, principalmente gestantes e crianças, e o estado imunológico. A gravidade da doença também pode estar relacionada a espécie do *Plasmodium* e densidade parasitária (GOMES *et al.*, 2011).

4.2 DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DA MALÁRIA

Existem várias abordagens para o diagnóstico da malária: clínico, microscópico e testes rápidos de diagnóstico (TRDs). O diagnóstico clínico é o mais utilizado, pois é viável em muitas áreas rurais e na periferia dos sistemas de saúde, onde ainda falta suporte laboratorial (BOJANG *et al.*, 2000). O diagnóstico envolve na apresentação do paciente de sinais clínicos como febre, calafrios, anorexia, dor de cabeça, vômito, diarreia, transpiração e mal-estar. Outros sinais como hemoglobinúria, consciência prejudicada, colapso circulatório, prostração e convulsões múltiplas estão associados à malária grave (ADITYA *et al.*, 2013). A trombocitopenia em crianças febris é um sintoma altamente preditivo de malária após viajarem para uma área endêmica; neste caso o serviço médico deve ser procurado imediatamente (LEBLANC *et al.*, 2019).

O diagnóstico microscópico é feito pela detecção de parasitos no sangue, através da microscopia realizada em gota espessa, colhida por punção digital e corada pelo método de Walker. Esta técnica faz a diferenciação das espécies de *Plasmodium* e do estágio de evolução do parasito (OMS, 2010). Atualmente, existem testes rápidos de diagnóstico (TRDs), que utilizam os antígenos dos parasitos para a detecção por meio de anticorpos monoclonais, sendo revelados por método imunocromatográfico, estes TRDs são utilizados como ferramentas no auxílio ao gerenciamento e vigilância da malária (MAYOR, BASSAT, 2019).

A principal causa de morte em pacientes com malária, especialmente em viajantes para áreas endêmicas, é o atraso no diagnóstico e no tratamento. Para evitar esse problema, a prática comum é prevenir as picadas de mosquitos, chamada de profilaxia de exposição, e a utilização de tratamento quimioprolático (GROBUSCH, SCHLAGENHAUF, 2019). A quimioprolaxia é um método definido pelo uso de medicamentos antimaláricos em doses baixas, para reduzir formas clínicas graves e o óbito devido à infecção (NAKATO, VIVANCOS, HUNTER, 2007). O conceito “*standby emergency treatment*” (SBET), cuja tradução é tratamento de emergência em espera, baseia-se na auto administração de antimaláricos (adquiridos de fontes seguras) em casos de suspeita da doença e/ou quando o atendimento médico não estiver disponível, este é um conceito que iniciou-se no final dos anos 80 (SCHLAGENHAUF, PETERSEN, 2012; TAN;

ELMERS; GENTON; 2019). No Brasil, a quimioprofilaxia não é recomendada, devido maioria dos casos de infecção ser pelo *P. vivax* e para essa espécie a profilaxia é baixa (BRASIL,2019).

Alguns cientistas defendem a quantificação da hemozoína para o diagnóstico, por ser a única substância comum a todos os parasitos da malária no estágio sanguíneo (OCHOLA *et al.*, 2006; WILSON *et al.*, 2011). Estudos demonstraram a eficiência de um novo método de detecção da malária pela via transdérmica, utilizando pulsos de laser brandos para gerar e detectar nanobolhas de vapor na presença de parasitos da malária no corpo (LUKIANOVA-HLEBA *et al.*, 2014). Este método não depende do uso de agulha para retirar o sangue e nem requer reagentes para detectar a infecção. Trata-se de um método altamente sensível, favorecendo a triagem rápida e a detecção precoce da doença na fase assintomática (WILSON *et al.*, 2011).

Um exemplo de método de baixo custo usado na África do sul como prevenção da malária são as redes de longa duração tratadas com inseticida antimalárico. São mosquiteiros tratados com inseticidas e utilizados para interceptar os mosquitos que procuram sangue, reduzindo assim a ocorrência de casos, especialmente em crianças menores de cinco anos (LINES, 2020). As principais medidas de prevenção adotadas na Arábia Saudita são a pulverização residual interna, praticada por 68,2% da população, e redes tratadas com inseticidas (TRIPATHI *et al.*, 2019). Resumidamente, as medidas preventivas contra a malária são: 1) proteção pessoal contra mosquitos vetores; 2) quimioprofilaxia adaptada ao país de viagem; 3) atentar sobre o risco de adquirir malária no retorno e observar os devidos cuidados devido ao perigo de adquirir produtos no país de viagem ou pela Internet (LEBLANC *et al.*, 2019).

4.3 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO CONVENCIONAL DA MALÁRIA

Os antimaláricos são classificados de acordo com sua atividade no estágio de vida do parasita. Didaticamente, podem ser divididos em três categorias clinicamente úteis. 1) interrupção da esquizogonia sanguínea; 2) destruição de formas latentes do parasita no ciclo tecidual (hipnozoítos) e 3) interrupção da

transmissão do parasito enquanto ainda gametócitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Existem inúmeros agentes antimaláricos, sintéticos e naturais, sendo os fármacos convencionais mais comuns na quimioterapia a cloroquina, sulfadoxina, pirimetamina, quinina e primaquina (ACHAN *et al.*, 2011), contudo a resistência desenvolvida a esses compostos e os efeitos colaterais favorecem a baixa adesão ao tratamento (IBEZIM, 2008). Neste aspecto, o estudo de compostos presentes em plantas medicinais com atividade antimalárica possibilita o desenvolvimento de formulações com níveis maiores de aceitação (COCK, SELESHO, VAN VUUREN, 2019). Na África do Sul, oitenta espécies de plantas foram identificadas com este perfil, entretanto, os componentes bioativos apresentam barreiras na absorção na célula, impedindo o fornecimento da potência clinicamente relevante para o tratamento (LIPINSKI, 2004). Estes problemas impulsionam pesquisas para o desenvolvimento de novos sistemas de tratamento da malária, como por exemplo, os sistemas terapêuticos transdérmicos (STTs), que são eficientes na prevenção do metabolismo de primeira passagem sistêmica, que ocorre após a administração oral, e apresentam-se como uma alternativa para drogas que não podem ser absorvidas a partir do trato digestivo (VERMA *et al.*, 2013; LARRAÑETA *et al.*, 2016). Os estudos de Nnamani *et al.* (2014) e Volpe-Zanutto *et al.* (2019) apresentam perspectivas para a geração de novos sistemas para a administração de antimaláricos através da via transdérmica.

As formulações feitas por adesivos transdérmicos podem aumentar a adesão do paciente ao tratamento, por dispensar o fator infraestrutural médico-hospitalar para sua administração, este é um fato relevante pois, especialmente em áreas endêmicas, a infraestrutura hospitalar é precária (KOUYATÉ *et al.*, 2008; ELE *et al.*, 2014; LARRAÑETA *et al.*, 2016; ZANUTTO, 2019; VALE *et al.*, 2019). Os STTs possibilitam a passagem de concentrações terapêuticas de fármacos através da pele, atingindo a circulação sanguínea e exercendo efeitos sistêmicos (LARRAÑETA *et al.*, 2016). Esta metodologia farmacêutica é uma alternativa para a aplicação em pacientes que não podem deglutir ou estão em coma, ou como forma de evitar o vômito (ALLEN *et al.*, 2013).

4.3.1 Quinina e seus derivados

A quinina é uma das substâncias mais antigas no tratamento da malária, possui ação gametocitocida contra *P. vivax* e *P. malariae* (ACHAN *et al.*, 2011). A quinacrina (derivada da 9-aminoacridina) é um sub-derivado da quinina, cujo efeito antimalárico foi observado em diversos parasitos via aumento da autofagia (KUNDU *et al.*, 2015). O grupo da quinina e seus derivados foi eficaz contra o *P. falciparum* em áreas com cepas que não desenvolveram resistência, sendo utilizados de forma isolada. Porém, em áreas com comprovada resistência aos fármacos, estes compostos são utilizados em associações com antibióticos (BARADARAN- EFTEKHARI, MAGHSOUDNIA, DORKOOSH, 2020). A quinina também possui propriedades antipiréticas e pode ser utilizada para outros fins, como por exemplo, a combinação de quinino e 8-aminoquinolona, recomendada para malária e alívio de câibras noturnas nas pernas; o sulfato de quinina utilizado em preparações de alimentos e bebidas, bem como, para o tratamento de arritmias (GURIB-FAKIM, ELOFF, 2013).

A quinina acumula-se no vacúolo alimentar do parasito e inibe a atividade da heme polimerase parasitária, uma enzima envolvida na formação da hemozoína e desintoxicação do parasito, atuando na digestão de produtos da hemoglobina (MVANGO *et al.*, 2018). Um dos primeiros fármacos antimaláricos a ser empregado foi a quinina, entretanto, também foi um dos primeiros a ser relatado resistência (BOULOS *et al.*, 1997; VALE *et al.*, 2019). Embora a quinina apresente baixo índice terapêutico e vários efeitos adversos, como comprometimento da audição, zumbido, náuseas e dor de cabeça, ainda desempenha papel crítico no tratamento da malária em locais que não estão disponíveis alternativas mais seguras (ACHAN *et al.*, 2011; LUTHRA *et al.*, 2019).

4.3.2 Cloroquina

A cloroquina (CQ) impede a formação da hemozoína, gerada a partir de grupos heme liberados pela degradação da hemoglobina. O heme, formado na fase intra-eritrocítica do parasito, é um composto tóxico ao metabolismo do mesmo, portanto, o parasito se protege polimerizando parte desta substância em

hemozoína insolúvel (GINSBURG *et al.*, 1998). A cloroquina acumula-se no vacúolo alimentar do parasito e impede a polimerização do heme, levando ao estresse oxidativo. O grupo heme pode ser metabolizado através da glutatona, assim, o aumento dos níveis celulares de glutatona leva ao aumento da resistência a cloroquina, enquanto a diminuição resulta em maior sensibilidade ao medicamento (GINSBURG *et al.*, 1998).

Em 1989 houve o primeiro caso a ser relatado de *P. vivax* resistente à cloroquina, quando dois soldados partindo de Papua Nova Guiné para a Austrália foram diagnosticados com malária e tratados com 600 mg de cloroquina, porém a parasitemia não desapareceu; após 30 anos do episódio começaram os relatos de resistência de *P. falciparum* à cloroquina (RIECKMANN, DAVIS HUTTON, 1989; PRICE *et al.*, 2014). Porém, este fármaco ainda é o tratamento de primeira linha em casos de infecção por *P. vivax* em grande parte dos países endêmicos (LEBLANC *et al.*, 2019).

A cloroquina pode ocasionar irritações cutâneas e no trato digestivo ou reações neuropsicológicas. Recentemente, Fu *et al.*, (2019) obtiveram evidências de que a cloroquina poderia ser usada como adjuvante para melhorar a imunidade protetora de uma vacina de estágio sanguíneo da malária através da promoção de respostas humorais (FU *et al.*, 2019).

Atualmente, diante do surto do Coronavírus 2019 (COVID-19), a cloroquina e formulações relacionadas foram provisoriamente incluídos entre os medicamentos para testes (PRINCIPI, ESPOSITO, 2020). Embora não tenha sido comprovada sua eficácia para o COVID-19, a disponibilidade desse fármaco para pacientes com malária e distúrbios inflamatórios crônicos, para os quais o fármaco é eficaz, já está ameaçada em países africanos, onde as pessoas estão estocando cloroquina e há relatos de mortes por overdose devido a automedicação (MARTINS-FILHO, 2020).

4.3.3 Sulfonoamidas e seus derivados

As sulfonoamidas apresentam atividade quimioterápica devido sua ação por antagonismo metabólico. Por serem análogos de p-aminobenzoato, essa classe inibe competitivamente a enzima diidropteroato sintase do *Plasmodium*, enzima responsável por converter o ácido p-aminobenzoato em ácido fólico (GOODMAN et al., 2012). A ação dos “antifolatos” mostrou-se sinérgica quando combinados com um inibidor da diidrofolato redutase, enzima responsável pela etapa seguinte que catalisa a redução do diidrofolato a tetraidrofolato, um metabólito essencial para biossíntese de DNA e proteínas. O fármaco dessa classe é a pirimetamina. Portanto a administração conjunta sulfadoxina-pirimetamina pode evitar parte das mutações (GOODMAN et al., 2012).

4.3.4 Azul de metileno

O azul de metileno é um dos antimaláricos sintéticos mais antigos, introduzido pela primeira vez na Alemanha em 1891 (GUTTMANN, EHRLICH, 1891). O composto interfere no metabolismo da hemoglobina, no heme nas organelas digestivas e é um inibidor seletivo da enzima glutationa redutase de *P. falciparum*, que resulta na depleção da glutationa que sensibiliza o parasito para a ação da cloroquina, atuando como um sensibilizador a este fármaco (SCHIRMER et al., 2003). Além disso, o azul de metileno é usado para prevenir a metahemoglobinemia, uma complicação grave da anemia malárica, e possui outros efeitos que ainda estão sendo estudados, tornando o composto pluripotente e dificultando a resistência (MÜLLER et al., 2019).

Estudos clínicos demonstraram o efeito do azul de metileno na inibição de *P. falciparum* e *P. vivax* com resultados significativos sobre a redução de gametócitos de *P. falciparum*, e efeitos aditivos com o uso de artemisinina (GARAVITO et al., 2007). Embora seja necessário realizar mais estudos clínicos sobre os efeitos do azul de metileno na malária por *P. vivax*, os resultados das pesquisas atuais demonstram efeitos da droga contra *P. falciparum*, em particular contra os gametócitos (MÜLLER et al., 2019).

4.3.5 Artemisinina e seus derivados

A artemisinina e seus derivados (artesunato, di-hidroartemisinina e artemeter) são os fármacos mais utilizados para o tratamento contra malária em casos de parasitos resistentes à cloroquina. Estes compostos podem ser utilizados tanto de forma isolada como em terapia combinada (AMARAL, 2015). Para o tratamento em primeira instancia da malária por *P. falciparum*, recomenda-se uma terapia combinada à base de artemisinina, artemeter-lumefantrina ou artemimolpiperquina (LEBLANC *et al.*, 2019). Estes fármacos matam os parasitos devido a cisão redutora da ponte do peróxido pelo ferro do heme reduzido, que é produzido no vacúolo digestivo do parasito, durante a degradação da hemoglobina. Esse processo gera radicais livres que conseguem oxidar proteínas e lipídeos dos parasitas. Embora o mecanismo da artemisinina seja controverso, a maioria dos estudos concordam com essa atividade (GOODMAN *et al.*, 2012).

O índice de morbimortalidade malárica antes e depois de estímulos governamentais para introdução da artemisinina mostram que a incidência da doença caiu cerca 60% para *P. falciparum* e 40% para *P. vivax*, ressaltando a importância de medicamentos antimaláricos esquizontocidas no sangue (KENANGALEM *et al.*, 2019). No sudeste da Ásia, o *P. falciparum* apresenta suscetibilidade reduzida aos fármacos, relacionada a mutação no gene que codifica a proteína PfCoronin, capaz de se ligar à actina para aumentar a plasticidade citoesquelética (DEMAS *et al.*, 2018).

As artemisininas são ativas contra quase todas as fases do desenvolvimento do parasito, incluindo gametócitos imaturos. A meia-vida é curta (cerca de duas a três horas), eficácia rápida, baixa toxicidade e são amplamente utilizadas em regiões onde há prevalência de malária resistente à cloroquina ou aos antifolatos (RICOTTA, KWAN, 2019). De todos os medicamentos disponíveis para o tratamento de primeira instância da malária, as combinações de artemisinina são os fármacos de escolha, pois possuem recrudescência reduzida e baixa recaída quando administrada por 3 dias (IBEZIM, 2008).

4.3.6 Curcumina e seus derivados

A curcumina é um composto polifenólico natural da planta *Curcuma longa linnaeus* com diversas atividades farmacológicas, incluindo efeito anti-inflamatório, anti-infeccioso, além de atividades contra bactérias, fungos, protozoários e até mesmo contra o câncer (SHARMA, GESCHER, STEWARD, 2005). Nas células cancerígenas, a curcumina causa apoptose e a fragmentação do DNA e, no caso do parasito da malária, além do efeito citado anteriormente, também afeta a hipoacetilação de histonas causando a morte do parasito (KANG, CHA, JEON, 2006; CUI, MIAO, CUI, 2007). A curcumina em associação a artemisinina apresenta efeito aditivo na eliminação de *P. falciparum* (NANDAKUMAR *et al.*, 2006).

A diacetilcurcumina (DAC), desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina (bDMC) são três derivados bem conhecidos da curcumina com ações semelhantes (KUNDU *et al.*, 2015). A curcumina, foi recentemente apontada por Güller *et al.*, (2020) com potencial inibidor da enzima glutadiona redutase humana (hGR), uma vez que, na malária ela e outras enzimas antioxidantes da célula hospede, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT), são usadas para inativar as espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidas pelos parasitos (KAVISHE, KOENDERINK, ALIFRANGIS, 2017). Portanto, a inibição da glutadiona redutase (GR) pela curcumina reduz o nível de glutadiona reduzida (GSH) e aumenta o estresse oxidativo no parasito (NARAYANANKUTTY, JOB, NARAYANANKUTTY, 2019; GÜLLER *et al.*, 2020). A descoberta do papel da glutadiona redutase como um alvo de fármacos antimaláricos abriu o caminho para pesquisas de novos agentes (MÜLLER *et al.*, 2019).

4.3.7 Resveratrol

O resveratrol, identificado pela primeira vez em 1940, é um composto constituinte de raízes da planta *Veratum grandiflorum* e, atualmente, é extraído da *Polygonium cuspidatum* (MOON, SIM, 2008). Tem sido demonstrado que o composto apresenta atividade anticancerígena, capaz de inibir as fases do ciclo

celular em modelos *in vitro* e *in vivo*. Sua ação antiparasitária consiste na inibição da fibrilogênese MSP2 por interromper sua conformação e levar à morte dos parasitos (CHANDRASHEKARAN *et al.*, 2010; KUNDU *et al.*, 2015). O resveratrol é um composto fenólico natural que pode atuar como antioxidante (GÜLLER *et al.*, 2020). Recentemente, além de ser utilizado contra malária, o resveratrol demonstrou ser eficaz para tratar a infertilidade masculina associada à obesidade, além de reduzir significativamente o colesterol sérico (ZHENG-MEI, LING, CHEN, 2020).

4.3.8 Vimblastina

A Vimblastina é um composto isolado da planta *Catharanthus roseus*, conhecida por sua atividade anticancerígena. O efeito antimalárico está relacionado a despolimerização do conjunto de microtúbulos dos parasitos e na ligação a polimerase tubulina (RAI, TANDON, KHATOON, 2014; KUNDU *et al.*, 2015). Chaudhari *et al.*, (2017) evidenciaram o efeito de interferência da vimblastina no transporte vesicular de *P. falciparum*, uma vez que a localização dos apicoplastos é interrompida em mais de 94% dos parasitos tratados com vimblastina (CHAUDHARI *et al.*, 2017).

4.3.9 Taxol e seus derivados

O taxol é um alcalóide terpeno de ocorrência natural derivado do Paclitaxel. Além do uso na terapia anticâncer também é empregado como antimalárico, pois interrompe a formação da rede tubular do parasito e, conseqüentemente, promove eliminação do hospedeiro (POUVELLE *et al.*, 1994). Além disso, o paclitaxel promove a depuração de eritrócitos circulantes infectados (KUNDU *et al.*, 2015).

5. USO DA NANOTECNOLOGIA NA TERAPIA ANTIMALÁRICA

A terapia antimalárica atual possui desvantagens, como a baixa solubilidade em meios aquosos, resistência adquirida às drogas pelos parasitos, baixa adesão do paciente a doses elevadas, alta toxicidade e necessidade de tratamento de longo prazo (MVANGO *et al.*, 2018). Os antimaláricos são, assim, candidatos valiosos para serem incorporados em nanopartículas para a entrega direcionada de medicamentos antimaláricos exclusivamente às células infectadas por *Plasmodium* (GNANADESIGAN *et al.*, 2019). Além de entregar uma dose única do fármaco as células, com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade, eliminar o parasito e reduzir os efeitos secundários (URBÁN, RANUCCI, FERNÁNDEZ-BUSQUETS, 2015). Para evitar os efeitos indesejáveis, é possível encapsular os fármacos antimaláricos nos lipossomas (MARQUES *et al.*, 2017). O transportador coloidal protege o fármaco da degradação através da liberação controlada e diminui os efeitos adversos (DATE, JOSHI, PATRAVALE, 2007). Como outras vantagens do uso de nanossistemas podem ser: liberação progressiva e controlada do fármaco, proteção mais eficiente do fármaco no sistema terapêutico, direcionamento a alvos específicos, diminuição da toxicidade através da redução de picos plasmáticos em concentração máxima, modelagem e criação de substâncias hidrofílicas e/ou lipofílicas nos compostos; diminuição da dose terapêutica, diminuição do número de administrações e acréscimo na recepção e aceitação do tratamento pelo paciente (PIMENTEL *et al.*, 2007; SINGH *et al.*, 2017).

A nanotecnologia também pode ser aplicada à descoberta de métodos para o diagnóstico da malária, como o design de dispositivos baseados em microfluídicos, para a identificação precisa da cepa e da carga infectante do parasito nos diferentes estágios do seu ciclo de vida, possibilitando a administração de terapias adequadas (URBAN, FERNANDEZ-BUSQUETS, 2014). Na figura 2 a seguir, está representado alguns sistemas nanoestruturados utilizados na terapia antimalárica:

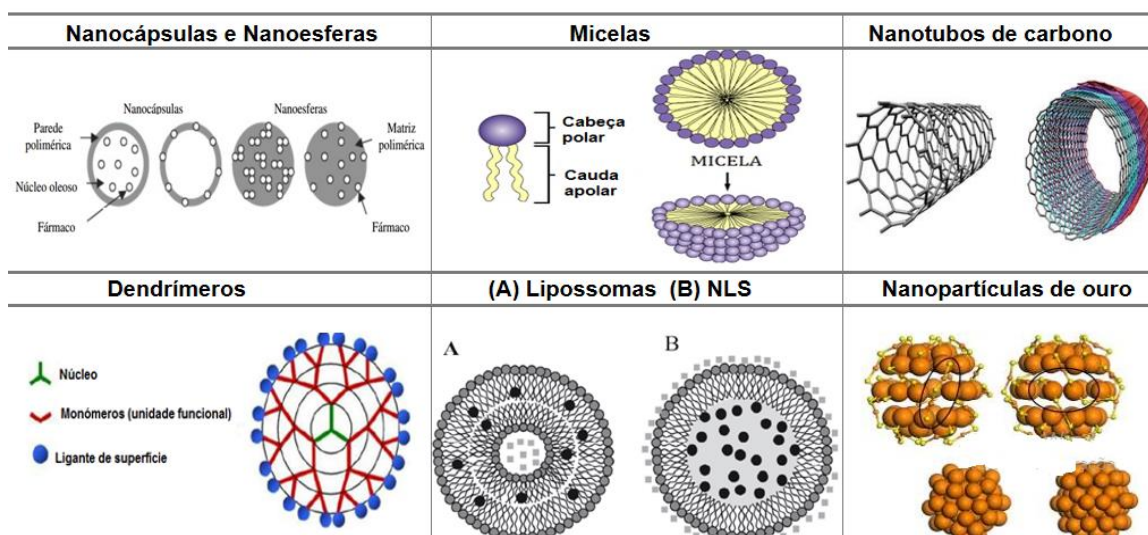


Figura 2: Sistemas nanocarreadores utilizados na veiculação de fármacos.

Fonte: (MOREIRA, 2013);(BROCHADO, 2013); (MARTINS, 2015).

Os lipossomas são vesículas aquosas formadas por bicamadas de fosfolipídios. A flexibilidade estrutural permite variações no tamanho, composição e fluidez da bicamada lipídica possibilitando incorporar compostos hidrofóbicos ou hidrofílicos. São os sistemas mais utilizados clinicamente para a entrega de fármacos citotóxicos, genes e vacinas. Esse sistema além de possibilitar a vetorização e proteção de fármacos, também possibilita o direcionamento para sítios específicos. As nanocápsulas são sistemas coloidais vesiculares aonde o fármaco fica disperso na cavidade oleosa ou na membrana polimérica. Essa nanoestrutura é usada para vetorização de fármacos hidrofóbicos (PIMENTEL *et al.*, 2007).

Outras nanoestruturas usadas para veiculação de antimaláricos são os compostos poliméricos. Os dendrímeros são estruturas de conformação esférica em tamanho nanométrico, altamente ramificados e tridimensionais. O uso como carreador de fármacos é, na maioria dos casos, em compostos lipossolúveis, pois apresenta cavidades hidrofóbicas, possibilitando a encapsulação no interior (TOPAN, 2016).

As nanopartículas de ouro estão inseridas no grupo das nanopartículas metálicas. As aplicações de ouro coloidal ou nanopartículas tem se expandido na

área médica graças a habilidade para detecção ou reconhecimento de biomoléculas. Para seu uso em sistema de liberação e drogas, o ouro passa por alterações em suas propriedades fundamentais e o mesmo é nanoparticulado. Na malária, as nanopartículas de ouro são sistemas promissores, permitindo maior tempo de permanência do fármaco na circulação. No contexto da malária, esta característica é importante, pois as células eritrocitárias são infectadas pelo *Plasmodium* (SANTOS, 2013).

A partir do final da década de 1970, os lipossomas encapsulados foram utilizados para diminuir a toxicidade de antimaláricos (ISLAN *et al.*, 2017). Desde então, novos nano-biomateriais são constantemente avaliados, como o quinino encapsulado e funcionalizado com 3-fenilpropil silano, que foi rastreado *in vitro* contra a linhagem *P. falciparum* e *in vivo* por sua atividade contra *P. berghei* (protozoário que causa malária em roedores) e demonstraram maior tempo médio de sobrevivência em ambos os ensaios em comparação com fármacos não encapsulados em doses superiores (AMOLEGBE *et al.*, 2018).

Mosqueira *et al.*, (2004) estudaram as ocorrências de uma formulação parentérica em nanocápsulas contendo um núcleo com extrato de halofantrina (medicamento hidrofóbico recorrente no combate a malária) em camundongos infectados com *P. berghei*. Os autores observaram que este tipo de formulação controla o desenvolvimento do parasito mais rápido em relação ao método clássico, podendo ser elucidado pela biodisponibilidade eficiente das nanocápsulas ao longo do tempo. Estes resultados sugerem que uma das propriedades mais relevantes de um nanocarreador no contexto de malária é a capacidade de permanecer na corrente sanguínea por longo período de tempo, melhorando a interação com os glóbulos vermelhos infectados e membranas dos parasitos. Em adição, o volume reduzido de distribuição do antimalárico resulta em menor toxicidade para os tecidos (MOSQUEIRA *et al.*, 2004).

As principais estratégias utilizando nanocarreadores por via intravenosa são a segmentação passiva e a ativa para direcionar os fármacos aos eritrócitos infectados e, ocasionalmente, aos hepatócitos (KUNTWORBE *et al.*, 2012). Segundo Barratt (2003), a segmentação passiva é definida, devido a fatores físico-químicos ou farmacológicos, pelo acúmulo do transportador carregado de drogas

em um local específico, por meio de nanocarreadores convencionais (lipossomas hidrofóbicos, nanopartículas poliméricas) ou pela modificação da superfície de nanocarreadores (PEGuilados) (BARRATT, 2003). Por outro lado, a segmentação ativa é obtida por meio de nanocarreadores modificados na superfície com ligantes como carboidratos, proteínas, peptídeos ou anticorpos, por meio da conjugação com um ligante específico da célula. Este tipo de nanocarreador possui maior seletividade, permitindo um acúmulo preferencial do fármaco na célula ou tecido alvo (TORCHILIN, 2006). Essa abordagem é útil quando os receptores para ligantes localizados na superfície são expressos exclusivamente em células infectadas ou se a sua expressão for elevada nessas células; no caso da malária, os eritrócitos no sangue e hepatócitos no fígado são os principais alvos (MOLES *et al.*, 2015). Essa estratégia é particularmente interessante para administração parenteral no tratamento da malária cerebral (MOLES *et al.*, 2015).

Robertson *et al.*, (2008) usaram fatias de tecido hepático para avaliar quais eram os componentes moleculares responsáveis pelo direcionamento dos lipossomas na abordagem de segmentação ativa. Os autores concluíram que os lipossomas com peptídeos do *Plasmodium* apresentam preferência pelo tecido hepático devido à ligação aos proteoglicanos do sulfato de heparano (HSPGs) na matriz extracelular (ROBERTSON *et al.*, 2008).

5.1 USO DE LIPOSSOMAS EM VACINAS CONTRA A MALÁRIA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*, 2019), o Programa de Implementação de Vacinas contra a Malária (MVIP) foi elaborado para introduzir vacinas em desenvolvimento, como as RTS, S / AS01, PfsPZ, Pfs 230 / Alhydrogel e Pfs 230 / AS01 em áreas selecionadas do Gana, Quênia e Malawi, com o objetivo de avaliar a segurança e o impacto na redução da mortalidade por malária. Para a elaboração de uma vacina eficaz contra a malária é necessário induzir no hospedeiro a produção de anticorpos neutralizantes, com resposta das células T; o que é particularmente desafiador, porque o parasito possui fases intracelulares durante seu desenvolvimento, e os epítomos da superfície deles são heterogêneos (RICOTTA, KWAN 2019).

Tyagi e colaboradores (2008) descreveram diferentes estratégias para o desenvolvimento de vacinas antimaláricas lipossômicas, como antígenos encapsulados e vacinas usando DNA aprisionado em lipossomos. Estes compostos facilitam a captação do plasmídeo pelas células apresentadoras de antígeno e induzem resposta imunológica, tanto de anticorpos quanto de células, por ativarem simultaneamente o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I e II (TYAGI *et al.*, 2008)

Sharma e colaboradores (2007) utilizaram uma cepa de *P. yoelii* resistente a múltiplas drogas para conferir proteção contra a infecção da malária em camundongos com lipossomas convencionais. Os autores observaram que os níveis de IgG, IgG1 e IgG2a foram maiores nos camundongos com os lipossomas do que nos animais do grupo controle que receberam solução salina de fosfato, sendo que o grupo dos animais com lipossomas eliminaram os parasitos da circulação em 6 dias. Estes resultados indicam que o mecanismo da ação adjuvante lipossômico deve-se ao aumento da expressão de antígenos e, em parte, ao recrutamento de um número maior de macrófagos, servindo como células apresentadoras de antígenos (SHARMA *et al.*, 2007).

5.2 USO DE NANOCARREADORES ANTIMALÁRICOS COM NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

Gupta e colaboradores (2007) utilizaram nanopartículas lipídicas sólidas conjugadas com transferrina (Tf) para avaliar o direcionamento do dicloridrato de quinina ao cérebro durante o tratamento da malária cerebral (GUPTA, JAIN, JAIN, 2007). Os testes de fluorescência *in vitro* revelaram que o medicamento conjugado foi captado com maior eficiência pelo tecido cerebral quando comparado ao não conjugado. *In vivo*, o resultado foi demonstrado pela recuperação de uma porcentagem mais alta da dose no cérebro após a administração do fármaco conjugado em comparação a versão convencional.

Em outro trabalho, Joshi e colaboradores (2008) avaliaram a ação antimalárica de transportadores lipídicos nanoestruturados para a administração

intravenosa do Artemether (ARM), um agente antimalárico pouco solúvel em água, em camundongos infectados com *P. berghei*. Os transportadores lipídicos nanoestruturados apresentaram maior atividade antimalárica e ação mais duradoura em comparação com a formulação intramuscular oleosa atualmente comercializada (Larither®) (JOSHI *et al.*, 2008). Isso indica que o uso de transportadores lipídicos nanoestruturados pode apresentar vantagens sobre os fármacos comuns.

5.3 NANO E MICROEMULSÕES COMO PORTADORES DE ANTIMALÁRICOS

As nanoemulsões (NE) possuem menor custo e maior disponibilidade como formas de dosagem orais em comparação com outros transportadores coloidais (DIERLING, CUI, 2005). Sabendo que a primaquina (PQ) possui ação nos estágios hepáticos tardios e nas formas de tecido latente de *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, Dierling e Cui (2005) direcionaram a PQ aos hepatócitos, incorporando-a a uma emulsão de quilomícron. Eles notaram que, além de permanecer dentro da emulsão sem liberação significativa, a PQ na emulsão de quilomícron era mais estável que a forma livre e, ao ser injetada por via intravenosa em camundongos, favorecia o acúmulo no fígado quando comparada à injeção de PQ livre (DIERLING, CUI, 2005).

Mandawgade e colaboradores (2008) criaram um sistema de distribuição de medicamento auto-microemulsificante que, após administração oral, são rapidamente transformados em microemulsões. Os autores avaliaram o efeito desse sistema na administração de um medicamento antimalárico lipofílico, o Artemether (Larither®), em camundongos machos suíços infectados com *P. berghei*. O sistema mostrou excelente eficiência de auto-microemulsificação e liberou mais de 98% do fármaco em apenas 15 minutos, enquanto o Larither® liberou apenas 46% do fármaco em 1 hora. Em adição, o sistema apresentou maior atividade antimalárica em comparação ao Larither®, mostrando-se seguro (MANDAWGADE *et al.*, 2008).

5.4 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS COMO NANOCARREADORES DE ANTIMALÁRICOS

Depois dos lipossomas, as nanoesferas poliméricas são os nanocarreadores mais investigados para a administração de medicamentos, elas podem ser moduladas por vários polímeros para obter direcionamento passivo ou ativo (PATRA *et al.*, 2020). Devido à natureza polimérica, possuem alta estabilidade em fluidos biológicos, por isso são descritas desde 1990 para o aprisionamento de medicamentos antimaláricos (LABHASETWAR, DORLE, 1990). Atualmente, vários artigos descrevem os efeitos dessas partículas em diferentes fármacos, como por exemplo, a cloroquina encapsulada com nanopartículas de ouro, que embora tenha demonstrado efeito curativo superior em camundongos infectados com *Plasmodium*, eliminando a parasitemia, o nível de citotoxicidade ainda é uma limitação para o seu uso (KUDIRAT *et al.*, 2019).

Michels e colaboradores (2019) avaliaram o desempenho de nanopartículas, na forma de nanoesferas (NS) e nanocápsulas (NC), carregando quinino (QN) em camundongos infectados por *P. berghei*. Os autores verificaram o aumento na penetração de quinino nos eritrócitos infectados com nanoesferas em comparação ao tratamento com nanocápsulas. Além disso, houve aumento significativo na sobrevivência de camundongos para ambas as nanopartículas em comparação ao tratamento com o fármaco isolado (MICHELS *et al.*, 2019).

Outro fármaco que foi beneficiado com o uso de nanopartículas foi a curcumina, uma vez que o uso é limitado pela reduzida biodisponibilidade e solubilidade em água e rápida degradação. Já a nanocurcumina, que é solúvel em água e apresenta efeito deletério contra patógenos e parasitos microbianos, inclusive aqueles com comprovada resistência a antibióticos contorna tais problemas (RAI *et al.*, 2020).

5.5 DENDRÍMEROS USADOS COMO NANOCARREADORES ANTIMALÁRICOS

O uso de dendrímeros foi descrito para solubilizar 18 moléculas de Artemether, um antimalárico potente e hidrofóbico. O sistema foi conjugado com sulfato de condroitina A (CSA), tornando-o menos hemolítico e reduzindo a toxicidade aos macrófagos e, em adição, favoreceu o maior tamanho da partícula (BHADRA, BHADRA, JAIN, 2005). Segundo os autores, a conjugação com CSA ajudou a eliminar os estágios de anel e trofozoítos circulantes de *P. falciparum* em culturas *in vitro* e prolongou a liberação por cerca de 2 dias *in vivo*. Tais observações mostram que os dendrímeros são eficientes transportadores de nanoparticulados circulantes na entrega controlada de antimaláricos a eritrócitos parasitados (BHADRA, BHADRA, JAIN, 2005).

5.6 USO DE QUITOSANA COMO NANOCARREADOR ANTIMALÁRICO

A quitosana é um polissacarídeo biodegradável atóxica com propriedades mucoadesivas. As nanopartículas deste material servem de nanocarreadores de liberação controlada de DNA, proteínas, peptídeos e vacinas (JAYAKUMAR *et al.*, 2010); na entrega de agentes anticâncer e na terapia de reposição enzimática (KUNTWORBE *et al.*, 2012).

Maestrelli, Mura, Alonso (2004) utilizaram nanocápsulas coloidais revestidas com quitosana em dois graus diferentes de viscosidade (CI 113 e CI 213) como transportadoras de Triclosan, um antimicrobiano não iônico de amplo espectro. O objetivo dos autores era desenvolver uma preparação adequada para administração oral. Ambos os tratamentos apresentaram boa estabilidade, mucoadesão e liberação controlada do fármaco (MAESTRELLI, MURA, ALONSO, 2004).

Investigou-se também a funcionalidade da quitosana-tripolifosfato como carreador de fármacos em camundongos albinos suíços infectados com *P. berghei*. Eles foram tratados com 250 mg/kg de cloroquina nanoconjugada (Nch)

por 15 dias e os resultados mostraram redução do dano celular apoptótico das células hepáticas e em outros tecidos (TRIPATHY *et al.*, 2014). Esses achados sugerem que o uso da cloroquina nanoconjugada (Nch) traz menos danos oxidativos no baço e no fígado do que a cloroquina.

Recentemente as nanopartículas de quitosana também foram avaliadas quanto a capacidade de nanocarrear drogas anticâncer. Elas são estáveis e controlam a taxa de liberação de alguns medicamentos (RAHIMI, KHOEE, GHANDI, 2019).

6. CONCLUSÃO

As terapias antimaláricas convencionais consistem no uso de fármacos quem tem salvado vidas por várias décadas, no entanto, a ocorrência de resistência e toxicidade aos antimaláricos geram falha e baixa adesão ao tratamento. A nanotecnologia farmacêutica é uma valiosa ferramenta para contornar as adversidades da terapia tradicional, uma vez que, sua capacidade de direcionamento ao alvo específico, através dos nanocarreadores melhora a eficácia dos medicamentos antimaláricos usados, além da elaboração de aparelhos altamente sensíveis que possam detectar a doença de maneira precoce, e por ser a chave para a elaboração das vacinas antimaláricas que começaram a ser avaliadas.

7. REFERÊNCIAS

ACHAN, J.; TALISUNA, A.O.; ERHART, A.; YEKA, A.; TIBENDERANA, J.K.; BALIRAINÉ, F.N.; ROSENTHAL, P.; D'ALESSANDRO, U. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. **Malaria Journal**. v.10, n.144, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3121651/>. Acesso em: 17. Abr. 2020.

ADITYA, N. P.; VATHSALA, P. G.; VIEIRA, V., MURTHY; R. S. R.; SOUTO, E. B. Advances in nanomedicines for malaria treatment. **Advances in Colloid and Interface Science**. v. 201, n. 202, p. 1–17, 2013.

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, p. 716, 2013.

AMARAL, E.F. **Malária: Aspectos históricos e utilização da Artemisinina em seu tratamento**. Dissertação (Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso), Curso de graduação em química. Universidade Federal de São João Del Rei, 2015. Disponível em: <https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Edna-Ferreira-Amaral-20152.pdf>. Acesso em: 22. Abr. 2020.

AMOLEGBE, S.A.; HIRANO, T.; ADEBAYO, J.O.; ADEMOWO, O.G.; BALOGUN, E.A.; OBALEYE, J.S.; KRETTLI, A.U.; CHENGZHONG, Y.; HAYAMI, S. Mesoporous silica nanocarriers encapsulated antimalarials with high therapeutic performance. **Scientific Reports**. v.8, p. 1068 – 1075, 2018.

BARADARAN-EFTEKHARI, R.; MAGHSOUDNIA, N.; DORKOOSH, F. A Chloroquine: A brand-new scenario for an old drug. **Expert Opinion on Drug Delivery**. p.1-8, 2020.

BARRATT, G. Colloidal drug carriers: achievements and perspectives. **Cellular and Molecular Life Sciences**. v.60, n.1, p. 21–37, 2003.

BASÍLIO, G.F.C.; SANTANA,L.F.; MOREIRA, M. Qual o papel do sistema imune nas mortes por malária? **Revista de Patologia do Tocantins**. v.6, n.1, p.58-62, 2019. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/6277/15001>. Acesso em: 17. Abr. 2020.

BHADRA, D.; BHADRA, S.; JAIN, N.K. PEGylated peptide-based dendritic nanoparticulate systems for delivery of Artemether. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v.15, n.1, p.65–73, 2005.

BOJANG, K.A.; OBARO, S.; MORISON, L.A.; GREENWOOD, B.M. A prospective evaluation of a clinical algorithm for the diagnosis of malaria in Gambian children. **Trop Med Int Health**. n.5, p.231–236, 2000.

BOULOS, M.; DUTRA, A.P.; DISANTI, S, M.; SHIROMA, M.; NETO, V.A. Avaliação clínica do quinino para o tratamento de malária por *Plasmodium falciparum*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.30, n.3, p.211-213, 1997.

BRIDGFORD, J.L.; XIE, S.C.; COBBOLD, S.A *et al*. A artemisinina mata os parasitos da malária, danificando as proteínas e inibindo o proteassoma. **Nature Communications**. v.9, n.3801, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-06221-1>. Acesso em: 29. Abr. 2020.

BROCHADO, PATRÍCIA. **Nanotecnologia e a sua aplicação à terapêutica oncológica**. 2013. f.93. Dissertação (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa

CHANDRASHEKARAN, I.R.; ADDA, C.G.; MACRAILD, C.A.; ANDERS, R.F.; NORTON, RS. Inhibition by flavonoids of amyloid-like fibril formation by *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein. **Biochemistry**. v. 49, n. 28, p. 5899-5908, 2010.

CHARLIE-SILVA, I.; FRACETO, L. F.; DE MELO, N. F. S. Progress in nano-drug delivery of artemisinin and its derivatives: towards to use in immunomodulatory approaches. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**. n.46, p. 1–10, 2018.

CHAUDHARI, R.; DEY, V.; NARAYAN, A.; SHARMA, S.; PATANKAR, S. Membrane and luminal proteins reach the apicoplast by different trafficking pathways in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Peer Journal**. v. 5, 2017.

COBAN, C.; ISHII, K. J.; KAWAI, T.; HEMMI, H.; SATO, S.; UEMATSU, S.; AKIRA, S. Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin. **The Journal of Experimental Medicine**. v. 201, n.1, p.19–25, 2005.

COCK, I. E.; SELESHO, M. I.; VAN VUUREN, S. F. A review of the traditional use of southern African medicinal plants for the treatment of malaria. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 245, n. 5, p.112-176, 2019.

COX, F.E. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. **Parasites Vectors**. v. 3, p. 5, 2010.

CUI, L.; MIAO, J.; CUI, LI. Cytotoxic Effect of curcumin on malaria parasite *Plasmodium falciparum*: Inhibition of histone acetylation and generation of reactive oxygen species. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 51, n.2, p.488-494, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1797756/>. Acesso em: 30. Abr. 2020.

DANESHVAR, C.; DAVIS, T. M.E.; COX-SINGH, J.; RAFA'EE, M.Z.; ZAKARIA, S.K.; DIVIS, P.C.S SINGH, B. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection. *Clin Infect Dis.* n. 49, p.852–860, 2009.

DATE, A.A.; JOSHI, M.D.; PATRAVALE, V.B. Parasitic diseases: liposomes and polymeric nanoparticles versus lipid nanoparticles. **Adv. Drug. Deliv.** n.59, p.505–521, 2007.

DEMAS, A. R.; SHARMA, A. I.; WONG, W.; EARLY, A. M.; REDMOND, S.; BOPP, S.; NEAFSEY, D. E.; VOLKMAN, S. K.; HARTL, D. L.; WIRTH, D. F. Mutations in *Plasmodium falciparum* actin-binding protein coronin confer reduced artemisinin susceptibility. **PNAS.** v.115, n.50, p.12799–12804, 2018.

DIERLING, A. M.; CUI, Z. Targeting primaquine into liver using chylomicron emulsions for potential *P. vivax* malaria therapy. **International Journal of Pharmaceutics.** v.303, n.1-2, p.143–152, 2005.

DONDORP, A.M.; INCE, C.; CHARUNWATTHANA, P.; HANSON, J.; VAN KUIJEN, A.; FAIZ, MA. *et al.* Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. **J Infect Dis.** V.197, n.1, p. 79-84, 2008.

DUROJAYE, O.A.; CHINYERE, C.; OKEOWHOR, D.; IYAJI, R.O.; ONUORAH, O.; JAMES, P.O.; COSMAS, S. The malaria concept in pregnancy and the mechanism of evading the immune system by the malaria parasite (Review). **South Asian Journal of Parasitology.** v.2, n.1, p. 1-7, 2019.

ELE, C-H.; HU, X-M.; WANG, G-Z.; ZHAO, W.; SUN, D. W.; LI, Y-C.; CHEN, C-X.; DU, J-W.; WANG, S-Q. Eliminating *Plasmodium falciparum* in Hainan, China: a study on the use behavioural change communication intervention to promote malaria prevention in mountain worker populations. **Malaria Journal.** v. 13, p. 273, 2014.

FILARSKY, M.; FRASCHKA, S. A.; NIEDERWIESER, I.; BRANCUCCI, N. M. B.; CARRINGTON, E.; CARRIO, E.; MOES, S.; JENOE, P.; BARTFAI, R.; VOSS T. S. GDV1 induces sexual commitment of malaria parasites by antagonizing HP1-dependent gene silencing. **Science.** v. 359, n. 6381, p.1259–1263, 2018. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/359/6381/1259>. Acesso em: 16. Abr.2020.

FRANÇA, T.C.C.; SANTOS, M.G.; VILLAR, J.D.F. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Quim. Nova.** v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

FU, Y.; LU, X.; ZHU, F.; ZHAO, Y.; DING, Y.; LILIN, Y.; GUO, B.; LIU, T.; YE, L., XU, W. Improving the immunogenicity and protective efficacy of a whole-killed malaria blood-stage vaccine by chloroquine. **Parasite Immunology**. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pim.12682>. Acesso em: 08. Mai. 2020.

GARAVITO, G.; BERTANI, S.; RINCON, J.; MAUREL, S.; MONJE, M.C.; LANDAU, I.; VALENTIN, A.; DEHARO, E. Blood schizontocidal activity of methylene blue in combination with antimalarials against *Plasmodium falciparum*. **Parasite**. v.14, n.2, p.135–140, 2007.

GINSBURG, H.; FAMINA, O.; ZHANGA, J.; KRUGLIAK, M. Inhibition of glutathione-dependent degradation of heme by chloroquine and amodiaquine as a possible basis for their antimalarial mode of action. **Biochemical Pharmacology**. v.56, n.10, p.1305-1313, 1998.

GNANADESIGAN, M.; NANADAGOPALAN, V.; KAPILDEV, G.; GUNDAPPA, M. Nano drugs for curing malaria. **Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems**. p. 451–467, 2019.

GOODMAN & GILMAN As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, **2012**, 2112 p. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Henderson G.

GOMES, A.P.; VITORINO, R.R.; COSTA, A.P.; DE MENDONÇA, E.G.; OLIVEIRA, M.G.A.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 23, n.3, 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2011000300015&script=sci_artt_ext&tlng=pt. Acesso em: 18. Mai. 2020.

GROBUSCH, M. P.; SCHLAGENHAUF, P. Self-diagnosis and self-treatment of malaria by the traveler. **Travel Medicine**. v.4, n.16, p.169-178, 2019.

GÜLLER, P.; KARAMAN, M.; GÜLLER, U.; AKSOY, M.; KÜFREVIÖĞLU, O.I. A study on the effects of inhibition mechanism of curcumin, quercetin, and resveratrol on human glutathione reductase through in vitro and in silico approaches. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**. p.1-26, 2020.

GUPTA, Y.; JAIN, A.; JAIN, S.K. Transferrin-conjugated solid lipid nanoparticles for enhanced delivery of quinine dihydrochloride to the brain. **J. Pharm. Pharmacol.** v. 59, n.7, p.935–940, 2007.

GURIB-FAKIM, A.; ELOFF, J. N. Chemistry for Sustainable Development in Africa, 2013.

GUTTMANN, P.; EHRLICH, P. Über die Wirkung des Methylenblau bei malaria. **Berliner Klin Wochenschr**. n.28, p.935–956, 1891.

HÄNSCHEID, T.; EGAN, T.J.; GROBUSCH, M.P. Haemozoin : from melatonin pigment to drug target, diagnostic tool, and immune modulator. **The Lancet Infectious Diseases**. v.7, n.10, p.675-685, 2007.

IBEZIM, E.C. Current trends in malarial chemotherapy. **African Journal of Biotechnology**. v.7, n. 4, 2008.

INÁCIO, M.; INVERNIZZI, N. Nanotecnologias para doenças negligenciadas no Brasil: trajetórias de pesquisa, incentivos e perspectivas, **Acta Scientiarum. Human and Social Sciences**. v. 41, v.41, n.1, 2019.

ISLAN, G. A.; DURÁN, M.; CACICEDO, M. L.; NAKAZATO, G.; KOBAYASHI, R. K. T.; MARTINEZ, D. S. T.; CASTRO, G.R.; DURÁN, N. Nanopharmaceuticals as a solution to neglected diseases: Is it possible? **Acta Tropica**. n.170, p.16–42, 2017.

JAYAKUMAR, R.; CHENNAZHI, K. P.; MUZZARELLI, R.A.A.; TAMURA, H.; NAIR, S.V.; SELVAMURUGAN, N. Chitosan conjugated DNA nanoparticles in gene therapy. **Carbohydrate Polymers**. v. 79, n.1, p.1–8, 2010.

JOE, B.; VIJAYKUMAR, M.; LOKESH, B. R. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. v.44, n.2, p. 97–111, 2004.

JOSHI, M.; PATHAK, S.; SHARMA, S.; PATRAVALE, V. Design and in vivo pharmacodynamic evaluation of nanostructured lipid carriers for parenteral delivery of artemether: Nanoject. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 364, n.1, p. 119–126, 2008.

LARRAÑETA, E.; LUTTON, R. E. M.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. **Materials Science and Engineering R Reports**. v. 104, p.1-32, 2016.

KANG, S.K.; CHA, S.H.; JEON, H.G. Curcumin-induced histone hypoacetylation enhances caspase-3-dependent glioma cell death and neurogenesis of neural progenitor cells. **Stem Cells Dev**. v.15, n.2, p.165-74, 2006.

KAVISHE, R.A.; KOENDERINK, J.B.; ALIFRANGIS, M. Oxidative stress in malaria and artemisinin combination therapy: Pros and Cons. *Febs Journal*. v.284, n.16, p.2579- 2591, 2017. LEE, G. Y. H.; LIM, C. T. Nanotechnology and human diseases. **Cosmos**. v. 3, n.1, p. 89–101, 2007.

KENANGALEM, E.; POESPOPRODJO, J. R.; DOUGLAS, N. M.; BURDAM, F. H.; GDEUMANA, K.; CHALFEIN, PRICE, F. Malaria morbidity and mortality following introduction of a universal policy of artemisinin-based treatment for malaria in Papua, Indonesia: A longitudinal surveillance study. **PLOS Medicine**. v. 16, n.5, p. 1-23, 2019. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002815>.

Acesso em: 16. Abr.2020.

KOUYATÉ, B.; SOMÉ, F.; JAHN, A.; COULIBALY, B.; ERIKSEN, J.; SAUERBORN, R.; GUSTAFSSON, L.; TOMSON, G.; BECHER, H.; MUELLER, O. Process and effects of a community intervention on malaria in rural Burkina Faso: randomized controlled trial. **Malaria Journal**. v. 7, p. 50, 2008.

KUDIRAT, S.O.; TAWAKALITU, A.; SAKA, A.A.; KAMALDEEN, A.O.; BANKOLE, M.T.; OLADEJO, T.J. Entrapped chemically synthesized gold nanoparticles combined with polyethylene glycol and chloroquine diphosphate as an improved antimalarial drug. **Nanomedicine Journal**. v.6, n.2, p. 85-99, 2019.

KUNDU, C. N.; DAS, S.; NAYAK, A.; SATAPATHY, S. R.; DAS, D.; SIDDHARTH, S. Anti-malarials are anti-cancers and vice versa – One arrow two sparrows. **Acta Tropica**. n.149, p.113–127, 2015.

KUNTWORBE, N.; MARTINI, N.; SHAW, J.; AL-KASSAS, R. Malaria intervention policies and pharmaceutical nanotechnology as a potential tool for malaria management. **Drug Development Research**. v.73, n.4, p.167–184, 2012.

LABHASETWAR, V.D.; DORLE, A.K. Nanoparticles: a colloidal drug delivery system for primaquine and metronidazole. **Journal of Controlled Release**. v.12, n. 2, p. 113-119, 1990.

LEBLANC, C.; VASSE, C.; MINODIER, P.; MORNAND, P.; NAUDIN, J.; QUINET, B.; SIRIEZ, J.Y.; SORGE, F.; SUREMAIN, N.; THELLIER, M.; KENDJO, E.; FAYE, A.; IMBERT, P. Management and prevention of imported malaria in children. Update of the French guidelines. **Médecine et Maladies Infectieuses**. v. 50, n. 2, p. 127-140, 2019.

LINES, J. Malaria nets shape up for resistance. **Nat Microbiol**. n.5, p.6–7, 2020.

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**. v. 1, n.4, p. 337–341, 2004.

LUKIANOVA-HLEBA, E.Y.; CAMPBELL, K.M.; CONSTANTINOVA, P.E.; BRAAMA, J.; OLSON, J.S.; WAREA, R.E.; SULLIVAN, D.J.; LAPOTKO, D.O. Hemozoin-generated vapor nanobubble for transdermal reagent- and needle-free detection of malaria, **PNAS**. v. 111, n. 3, p. 900–905, 2014.

LUTHRA, T.; NAYAK, A. K.; BOSE, S.; CHAKRABARTI, S.; GUPTA, A.; SEN, S. Indole based antimalarial compounds targeting the melatonin pathway: Their design, synthesis and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 168, n.15, p. 11-27, 2019.

MAESTRELLI, F.; MURA, P.; ALONSO, M. J. Formulation and characterization of triclosan sub-micron emulsions and nanocapsules. **Journal of Microencapsulation**. v. 21, n.8, p.857–864, 2004.

MANDAWGADE, S. D.; SHARMA, S.; PATHAK, S.; PATRAVALE, V. B. Development of SMEDDS using natural lipophile: Application to β -Artemether delivery. **International Journal of Pharmaceutics**. v.362, n.1-2, p.179–183, 2008.

MARTINS-FILHO, P. The "unbridled race" for using chloroquine and hydroxychloroquine to prevent or treat COVID-19 leads to shortages for patients with chronic inflammatory conditions and malaria in Brazil. **CMAJ**. 2020.

MARKUS, M. B. Biological concepts in recurrent *Plasmodium vivax* malaria. **Parasitology**. p.1–7, 2018.

MARQUES, J.; VALLE-DELGADO, J. J.; URBÁN, P.; BARÓ, E.; PROHENS, R.; MAYOR, A.; CISTERÓ, P.; DELVES, M.; SINDEN, R.E.; GRANDFILS, C.; DE PAZ, J.L.; GARCÍA-SALCEDO, J.A.; FERNÁNDEZ-BUSQUETS, X. Adaptation of targeted nanocarriers to changing requirements in antimalarial drug delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**. v.13, n.2, p.515–525, 2017.

MARTINS, Luis Miguel. **Toxicologia de Nanomateriais**. 2015. f. 63. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada.

MAYOR, A.; BASSAT, Q. "Resistance" to diagnostics: A serious biological challenge for malaria control and elimination, **E.Bio.Medicine**. v.50, p. 9-10, 2019. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2819%2930790-X>. Acesso em: 17. Abr. 2020.

MIAO, J.; CHEN, Z.; WANG, Z.; SHRESTHA, S.; LI, X.; LI, R.; CUI, L. Sex-Specific Biology of the human malaria parasite revealed from the proteomes of mature male and female gametocytes. **Mol. Cell. Proteomics**. v.16, n.4, p.537–551, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5383777/>. Acesso em: 17. Abr. 2020.

MICHELS, L. R.; MACIEL, T. R.; NAKAMA, K. A.; TEIXEIRA, F. E. G.; DE CARVALHO, F. B.; GUNDEL, A.; DE ARAUJO, B.V.; HAAS, S.E. Effects of surface characteristics of polymeric nanocapsules on the pharmacokinetics and efficacy of antimalarial quinine. **International Journal of Nanomedicine**. v. 14, p.10165–10178, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010

MOLES, E.; URBÁN, P.; JIMÉNEZ-DÍAZ, M. B.; VIERA-MORILLA, S.; ANGULO-BARTUREN, I.; BUSQUETS, M. A.; FERNÁNDEZ-BUSQUETS, X. Immunoliposome-mediated drug delivery to *Plasmodium* -infected and non-

infected red blood cells as a dual therapeutic/prophylactic antimalarial strategy. **Journal of Controlled Release**. n.210, p.217–229, 2015.

MOON, H. I.; SIM, J. Antimalarial activity in mice of resveratrol derivative from *Pleuropterus ciliinervis*. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**. v. 102, n.5, p. 447–450, 2008.

MOSQUEIRA, V.C.F.; LOISEAU, P.M.; BORIES, C.; LEGRAND, P.; DEVISSAGUET, J.P.; BARRATT, G. Efficacy and pharmacokinetics of intravenous nanocapsule formulations of halofantrine in *Plasmodium berghei*-infected mice. **Antimicrob. Agents Chemother**. v.48, n. 4, p.1222–1228, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC375247/>. Acesso em: 05. Abr. 2020.

MOREIRA, José R. L. **A nanotecnologia na liberação controlada de fármacos no tratamento de câncer de mama**. 2013. f.38. Monografia – Curso de Bacharelado em Farmácia. UnB. Universidade de Brasília, Brasília.

MÜLLER, O.; LU, G.; JAHN, A.; MOCKENHAUPT, F.P. How worthwhile is methylene blue as a treatment of malaria? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. v. 17, n. 7, p. 471–473, 2019.

MUTIS, M.C.S.; MARTINEZ-ESPINOSA, F.E.; ALBUQUERQUE, B.C. *et al.* Malária. In: Coura JR. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 833-58, 2005.

MVANGO,S.; MATSHE, W.M.R.; BALOGUN, A.O.; PILCHER, L.A.; BALOGUN, M.O. Nanomedicines for malaria chemotherapy: encapsulation vs. polymer therapeutics. **Pharm Res**. v.35, n.12, p. 1-27, 2018.

NAKATO, H.; VIVANCOS, R.; HUNTER, P. R. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.60, n.5, p. 929–936, 2007.

NANDAKUMAR, D. N.; NAGARAJ, V. A.; VATHSALA, P.G.; RANGARAJAN, P.; PADMANABAN, G. Curcumin-artemisinin combination therapy for malaria. **Antimicrob. Agents Chemother**. v.50, n.5, p.1859-1860, 2006.

NARAYANANKUTTY, A.; JOB, J.T.; NARAYANANKUTTY, V. Giutathione, an antioxidant tripeptide: dual roles in carcinogenesis and chemoprevention. **Current Protein & Peptide Science**. v. 20, n.9, p. 907-917, 2019.

NINA, L.N.S.; FRANÇA MUNIZ, T.F.; GRISOTTO, M.A.G. Caracterização de marcadores de ativação em indivíduos infectados pelo *Plasmodium vivax*. In V Congresso de Saúde e Bem Estar Ceuma, **Revista Ceuma Perspectivas**, v. 30, n.02, p.15, 2017. Disponível em:

<http://www.ceuma.br/portalderevistas/index.php/RCCP/article/view/151/pdf>.
Acesso em: 05. Abr.2020.

NNAMANI, P. O.; HANSEN, S.; WINDBERGS, M.; LEHR, C-M. Development of artemether-loaded nanostructured lipid carrier (NLC) formulation for topical application. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 477, n. 1-2, p. 208-217, 2014.

OCHOLA, L.; VOUNATSOU, P.; SMITH, T.; MABASO, M.; NEWTON, C. The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. **The Lancet Infectious Diseases**. v. 6, n.9, p.582–588, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**, 1. ed. Brasília: Gráfica e Editora Brasil, 2010. 38 p. Versão adaptada para a língua portuguesa. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf. Acesso em: 28. Abr. 2020.

PATRA, J. K.; FRACETO, L. F.; DAS, G.;CAMPOS, E.V.R. (Eds.) Green Nanoparticles. **Nanotechnology in the Life Sciences**. p. 15, 2020.

PIMENTEL, L.F.; JACOME-JUNIOR, A. T.; MOSQUEIRA, V.C.F.; SANTOS-MAGALHAES, N.S. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 43, n. 4, p.1-12, 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322007000400003&script=sci_abstract&lng=pt. Acesso em: 05. Abr. 2020.

POUVELLE, B., FARLEY, P.J., LONG, C.A., TARASCHI, T.F. Taxol arrests the development of blood stage *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium chabaudi adami* in malaria-infected mice. **J. Clin. Invest.** v.94, n.1, p.413-417, 1994.

PRICE, R. N.; VON SEIDLEIN, L.; VALECHA, N.; NOSTEN, F.; BAIRD, J. K.; WHITE, N. J. Global extent of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**. v.14, n.10, p. 982-991, 2014.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. **The Lancet Infectious Diseases**, 2020.

RATHEE, P.; DALAL,A.; KUMAR, A.; RUHIL, M. Nanotechnology A potential tool in malarial chemotherapy-Review. **Medicine**. 2015.

RAI, M.; INGLE, A.P.; PANDIT, R.; PARALIKAR, P.; ANASANE, N.; DOS SANTOS, C.A. Curcumin and curcumin-loaded nanoparticles: antipathogenic and antiparasitic activities. **Expert Review of Anti-infective Therapy**. 2020.

RAI, M.; INGLE, A. P.; PARALIKAR, P.; GUPTA, I.; MEDICI, S.; SANTOS, C. A. Recent advances in use of silver nanoparticles as antimalarial agents. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 526, n.30, p. 254–270, 2017.

RAI, V.; TANDON, P.K.; KHATOON, S. Effect of chromium on antioxidant potential of catharanthus roseus varieties and production of their anticancer alkaloids: vincristine and vinblastine. **BioMed Research International**. p. 1–10, 2014.

RAHIMI, S.; KHOEE, S.; GHANDI, M. Preparation and characterization of rod-like chitosan–quinoline nanoparticles as pH-responsive nanocarriers for quercetin delivery. **Journal of Biological Macromolecules**. v.128, n.1, p. 279-289, 2019.

RICOTTA, E.; KWAN, J. Artemisinin-Resistant Malaria as a Global Catastrophic Biological Threat. **Global Catastrophic Biological Risks**. v. 424, p. 33-57, 2019.

RIECKMANN, K. H.; DAVIS, D. R.; HUTTON, D. C. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? **The Lancet**. v. 334, n. 8673, p.1183–1184, 1989.

ROBERTS, D.J.; PAIN, A.; CHITNIS, C.E. Molecular pathogenesis of malaria. **Molecular Hematology**. v.4, n.15, p. 1-14, 2020.

ROBERTSON, R. T.; BARATTA, J. L.; HAYNES, S. M.; LONGMUIR, K. J. Liposomes incorporating a *Plasmodium* amino acid sequence target heparan sulfate binding sites in liver. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.97, n.8, p.3257–3273, 2008.

SANTOS-MAGALHÃES, N. S.; MOSQUEIRA, V. C. F. Nanotechnology applied to the treatment of malaria. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 62, n.5, p. 560–575, 2010.

SANTOS, Teodosio N. **Nanopartículas de ouro como sistema de liberação de droga associada a Berberina: síntese e caracterização**. 2013. f.8. Monografia - Curso de Bacharelado em Farmácia. UnB. Universidade de Brasília, Brasília.

SCHIRMER, R.H.; COULIBALY, B.; STICH, A.; SCHEIWEIN, M.; MERKLE, H.; EUBEL, J.; BECKER, K.; BECHER, H.; MÜLLER, O.; ZICH, T.; SCHIEK, W.; KOUYATÉ, B. Methylene blue as an antimalarial agent. **Redox Rep**. v. 8, n.5, p. 272–275, 2003.

SCHLAGENHAUF, P., PETERSEN, E. Standby emergency treatment of malaria in travelers: experience to date and new developments. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. v.10, n.5, p.537–546, 2012.

SCHUMANN, R. R. Malarial fever: Hemozoin is involved but Toll-free. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 104, n.6, p.1743–1744, 2007.

SEXTON, A. E.; DOERIG, C.; CREEK, D. J.; CARVALHO, T. G. Post-genomic approaches to understanding malaria parasite biology: linking genes to biological

functions. **ACS Infectious Diseases**, v.5, n.8, p.1269-1278, 2019. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsinfecdis.9b00093>. Acesso em: 17. Abr. 2020.

SHARMA, R. A.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W.P. Curcumin: the story so far. **Eur. J. Cancer**. v. 41, n.13, p.1955-1968, 2005.

SHARMA, S. K.; GUPTA, C.; DWIVEDI, V.; MISRA-BHATTACHARYA, S.; MOHAMMAD, O. Prophylactic potential of liposomized integral membrane protein of *Plasmodium yoelii nigeriensis* against blood stage infection in BALB/c mice. **Vaccine**. v.25, n.11, p. 2103–2111, 2007.

SINGH, L.; KRUGER, H.G.; MAGUIRE, G.E.M.; GOVENDER, T.; PARBOOSING, R. The role of nanotechnology in the treatment of viral infections. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, 2017. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2049936117713593>. Acesso em: 13. Abr. 2020.

TAN, R.; ELMERS, J.; GENTON, B. Malaria Standby Emergency Treatment (SBET) for Travelers Visiting Malaria Endemic Areas: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Travel Medicine**. n.4, p.1-26, 2019.

TRIPATHY, S.; DAS, S.; DASH, S. K.; MAHAPATRA, S. K.; CHATTOPADHYAY, S.; MAJUMDAR, S.; ROY, S. A prospective strategy to restore the tissue damage in malaria infection: Approach with chitosan-trypolyphosphate conjugated nanochloroquine in Swiss mice. **European Journal of Pharmacology**. v.15, n.737, p.11–21, 2014.

TRIPATHI, R.; MAKEEN, H. A.; ALBARRAQ, A. A.; TRIPATHI, P.; MERAYA, A. M.; MUBARAKI, A. A.; ALFAIFI, M. E. A community-based survey of malaria and its prevention in Jazan, Saudi Arabia. **International Journal of Health Promotion and Education**. p.1–14, 2019

TOPAN, J.F. **Dendrímeros: uma estratégia para veiculação de um fármaco antitumoral**. 2016. 84f. Tese (Doutorado). Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

TORCHILIN, V. Multifunctional nanocarriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v.58, n.14, p.1532–1555, 2006.

TYAGI, R.K.; SHARMA, P.K.; VYAS, S.P.; MEHTA, A. Various carrier system(s) mediated genetic vaccination strategies against malaria. **Expert Rev. Vaccines**. v.7, n.4, p.7 499–520, 2008.

URBÁN, P.; FERNANDEZ-BUSQUETS, X. Nanomedicine against malaria. **Current Medicinal Chemistry**. v. 21, n. 5, p. 605-629, 2014.

URBÁN, P.; RANUCCI, E.; FERNÁNDEZ-BUSQUETS, X. Polyamidoamine nanoparticles as nanocarriers for the drug delivery to malaria parasite stages in the mosquito vector. **Nanomedicine**. v. 10, n.22, p.3401-14, 2015.

VALENTIM, E.C.; RABELO, C.J.; DE LIMA, S.D.; CARVALHO, W.V.F. Nanotecnologia aplicada ao tratamento e prevenção da malária. **Biomedicina**. v. 4, n. 1, 2019.

VALE, V.V.; BRANDÃO, D.L.N.; DA SILVA, M.C.C.; BUENO, D.; GREEN, M.D.; PERCÁRIO, S.; DOLABELA, M.F. Malaria parasite resistance vicious cycle. **Electronic Journal Collection Health**. v. 11, n.18, p.1-9, 2019. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/1708>. Acesso em: 15. Abr.2020.

VERMA, H.; PRASAD, S. B.; YASHWANT, H. S. Herbal drug delivery system: a modern era prospective. **International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research**. v. 4, n. 3, p. 88-101, 2013.

VOLPE- ZANUTTO, F.; MCALLISTER, E.; TANGERINA, M. M. P.; FONSECA-SANTOS, B.; SALLES, T. H. C.; SOUZA, I. M. O.; BRISIBE, A.; VILEGAS, W.; CHORILLI, M.; D'ÁVILA, M. A.; DONNELLY, R.; FOGGIO, M. A. Semi-synthetic derivative of *Artemisia annua*-loaded transdermal bioadhesive for the treatment of uncomplicated Malaria in children caused by *Plasmodium falciparum*. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2019.

WILSON, B. K.; BEHREND, M. R.; HORNING, M. P.; HEGG, M. C. Detection of malarial byproduct hemozoin utilizing its unique scattering properties. **Optics Express**. v.19, n. 13, p. 12190, 2011.

World Health Organization (2019) Update on RTS,S **Malaria Vaccine Implementation Programme**, WHO, Geneva, Switzerland. Disponível em: <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-april2019-session3-rtss-mvip-update.pdf?ua=1>. Acesso em: 17. Abr. 2020.

ZANUTTO, F.V. **Desenvolvimento de “patches” contendo a associação de Artemeter - Lumefantrina para o tratamento da malária causada por *Plasmodium falciparum***. 2019. Recurso online (71 p.). Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/334584>. Acesso em: 15.Abr. 2020.

ZHENG-MEI, L.V.; MENG-YU, L.; CHAO, C. Comparative proteomics reveals protective effect of resveratrol on a high-fat diet-induced damage to mice testis. **Systems Biology in Reproductive Medicine**. 2020.