



UNIRIO

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA MOLECULAR E**  
**CELULAR – PPGBMC**

**JANAINA BRAGA CHAVES**

**AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS NATURAIS**  
**NANOESTRUTURADOS COM ATIVIDADE**  
**ANTIMALÁRICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Rio de Janeiro**

**2022**

Janaina Braga Chaves

**AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS NATURAIS  
NANOESTRUTURADOS COM ATIVIDADE ANTIMALÁRICA: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA.**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Biologia Molecular e Celular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Molecular e Celular.

Orientador: Prof. Dr. Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Adriana Ribeiro Silva

Rio de Janeiro

2022

Janaina Braga Chaves

**AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS NATURAIS  
NANOESTRUTURADOS COM ATIVIDADE ANTIMALÁRICA: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Biologia Molecular e Celular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Molecular e Celular.

Aprovada em: 26/08/2022

Banca examinadora:

*Cassi Albuquerque*

---

Orientador: Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque – UNIRIO

*Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio*

---

Examinador: Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio – UNIRIO

*Kenia Balbi El-Jaick*

---

Examinadora: Kênia Balbi El-Jaick - UNIRIO

*Tatiana Maron Gutierrez*

---

Examinadora: Tatiana Maron-Gutierrez - FIOCRUZ

---

Suplente Externo: Pedro Leme Silva – UFRJ

*Janaina Braga Chaves*

---

**Discente: JANAINA BRAGA CHAVES**

Documento assinado eletronicamente nos moldes do art. 10 da MP 2200/01 e Lei 14063/20  
[Hash SHA256] a092c252244ba46aea16edce56220b234fede23954e5bd9873190b7c5f3115da



## FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo informatizado pelo(a) autor(a)

C512	<p>Chaves, Janaina Braga Chaves Avaliação de compostos bioativos naturais nanoestruturados com atividade antimalárica: uma revisão de literatura / Janaina Braga Chaves Chaves. -- Rio de Janeiro, 2022. 80f</p> <p>Orientador: Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque Albuquerque. Coorientadora: Adriana Ribeiro Silva Silva. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular, 2022.</p> <p>1. Plasmodium. 2. Malária. 3. Nanotecnologia. 4. Compostos bioativos vegetais. I. Albuquerque, Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque, orient. II. Silva, Adriana Ribeiro Silva, coorient. III. Titulo.</p>
------	--

Janaina Braga Chaves

**AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS NATURAIS  
NANOESTRUTURADOS COM ATIVIDADE ANTIMALÁRICA: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Biologia Molecular e Celular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Molecular e Celular.

**Banca examinadora:**

Dra. Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio (Doutora em Ciências Biológicas) UNIRIO

Dr. Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque (Doutor em Ciências Biológicas) UNIRIO

Dra. Kênia Balbi El-Jaick (Doutora em Ciências Biológicas) UNIRIO

Dr. Pedro Leme Silva (Doutor em Ciências Biológicas) UFRJ

Dra. Tatiana Maron-Gutierrez (Doutora em Ciências Biológicas) FIOCRUZ

*Dedico essa conquista à minha mãe (In  
memoriam) que com sua força e amor tornou  
o improvável possível.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre esteve presente, conduzindo e capacitando tornando possível esse momento.

Ao meu pai que, com suas peculiaridades, ensinou o caminho; minha mãe com sua sabedoria infinita e seu amor me fez ir além e minha irmã Karina constante incentivadora.

Ao meu esposo Adilson Ferreira dos Santos Júnior pelo apoio e minha filha Ana Clara Ferreira Braga minha amiga e parceira nos momentos complexos.

Às Biólogas Lilian Vieira Viegas e Mônica Lacerda Siqueira, amigas que incentivaram e deram suporte emocional a todo o momento contribuindo para que o sonho se tornasse realidade.

À Bióloga Sueli Paim de Faria, aquela que sempre guiou meus passos nos caminhos da pesquisa, amiga e incentivadora.

À Bióloga Fátima Cristina Inácio de Araújo por seu apoio e incentivo que foram determinantes para essa conquista.

À Professora Bárbara Júlio Torres Ferraz pela ajuda, apoio e carinho.

Aos Professores Doutores Pedro Celso Braga Alexandre e Jorge Saad Nehme pelo incentivo constante e apoio nos momentos em que eu imaginava não ser possível prosseguir.

À Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO pelo apoio concedido.

Ao meu orientador Professor Dr. Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque por ter aceitado esse desafio, orientado e mostrado o caminho do conhecimento científico com gentileza e precisão.

À minha coorientadora Professora Dra. Adriana Ribeiro Silva pelo incentivo e apoio. Suas análises e palavras foram extremamente importantes para a conclusão deste trabalho.

À Professora Dra. Kênia Balbi El-Jaick pela revisão deste trabalho de forma gentil e sempre pertinente.

À MSc. Bianca Portugal por sua ajuda e apoio.

À Professora Dra. Stela Ferrarini pelo incentivo, e auxílio. Seu conhecimento na área de nanotecnologia foi fundamental na construção deste trabalho.

Aos professores da banca que aceitaram prontamente ao convite, o meu muito obrigada.

A todos dos laboratórios de imuno farmacologia UNIRIO/FIOCRUZ, pelos momentos de convivência, aprendizado e apoio.

## RESUMO

Malária é uma doença infecciosa, causada por protozoários do gênero *Plasmodium* que se multiplicam nos eritrócitos do hospedeiro, e é transmitida pelo mosquito do gênero *Anopheles sp* presente em ambientes favoráveis nas regiões tropicais e subtropicais. Apesar de constantes estudos, o complexo ciclo parasitário entre o vetor e hospedeiro torna a abordagem terapêutica um desafio. A resistência e a toxicidade do tratamento da malária requerem estudos para desenvolver mecanismos eficientes de combate à doença. A nanotecnologia se apresenta como uma promissora ferramenta que disponibiliza fármacos ou compostos ativos de forma eficaz nos diferentes estágios do ciclo de vida do parasita, aumentando a biodisponibilidade destas substâncias, diminuindo os níveis tóxicos e favorecendo a adesão ao tratamento. Para tal, é necessário compreender as características das nanopartículas, a interação entre os sistemas biológicos em que é inserida. O objetivo atual da pesquisa em nanomedicina é projetar sistemas de entregas de drogas que sejam bem controladas e multifuncionais. O estudo de diversos tipos de nanopartículas, aliado ao conhecimento das substâncias de origem natural, tem apresentado resultados promissores quanto ao tratamento da infecção por malária. Este trabalho é uma revisão qualitativa integrativa que analisa e discute dados de artigos recentes sobre a utilização de nanopartículas no tratamento da malária de forma crítica. Este levantamento evidenciou apontou dados positivos e promissores na aplicação de nanosistemas com compostos bioativos vegetais com atividades anti-inflamatórias e antiplasmódicas no tratamento da malária. Apesar de estudos indicarem viabilidade na utilização de nanosistemas para o tratamento da malária, algumas características técnicas dificultam a aplicação destes sistemas, tais como dificuldade de produção em larga escala, alto custo de produção e dados escassos sobre metabolismo e toxicidade de nanosistemas. Segundo o estudo de revisão realizado, foi possível constatar grande potencial na utilização de nanopartículas e o emprego de extratos vegetais no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da malária sendo necessário aprofundamento nas pesquisas.

Palavras-chave: *Plasmodium*, malária, nanotecnologia



## ABSTRACT

Malaria is an infectious disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium* that multiply in the erythrocytes of the host, and is transmitted by the mosquito of the genus *Anopheles* sp, present in favorable environments in tropical and subtropical regions. Despite constant studies, the complex parasitic cycle between vector and host makes the therapeutic approach a challenge. The resistance and toxicity of malaria treatment require studies to develop efficient mechanisms to fight the disease. Nanotechnology presents itself as a promising tool that provides drugs or active compounds effectively at different stages of the parasite's life cycle, increasing the bioavailability of these substances, reducing toxic levels and favoring treatment adherence. To this end, it is necessary to understand the characteristics of nanoparticles, the interaction between the biological systems in which they are inserted. The current goal of nanomedicine research is to design drug delivery systems that are well controlled and multifunctional. The study of different types of nanoparticles, combined with the knowledge of substances of natural origin, has shown promising results in the treatment of malaria infection. This work is an integrative qualitative review that analyzes and discusses data from recent articles on the use of nanoparticles in the treatment of malaria in a critical way. This survey showed positive and promising data in the application of nanosystems with plant bioactive compounds with anti-inflammatory and antiplasmodic activities in the treatment of malaria. Although studies indicate feasibility in the use of nanosystems for the treatment of malaria, some technical characteristics make the application of these systems difficult, such as difficulty in large-scale production, high production cost and scarce data on metabolism and toxicity of nanosystems. According to the review study carried out, it was possible to observe great potential in the use of nanoparticles and the use of plant extracts in the development of new drugs for the treatment of malaria, requiring further research.

Keywords: *Plasmodium*, malaria, nanotechnology

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Mapa global ilustrativo da prevalência dos casos de malária 2021 .....	15
Figura 2 - Mapa de risco malária por município Brasil, 2021* .....	2619
Figura 3 - Ciclo de vida <i>Plasmodium spp</i> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b> 21
Figura 4 – Etapas do estudo.....	26
Figura 5 –Distribuição dos artigos por área de estudo .....	28
Figura 6 – Objetivos do tratamento da malária (OMS).....	30
Figura 7 - Ciclo <i>Plasmodium spp</i> e drogas utilizadas no tratamento da malária.....	31
Figura 8 - Métodos de síntese de nanopartículas.....	37
Figura 9 - Esquema da característica antimalárica das nano folhas de Óxido de grafeno(GOs) .....	40
Figura 10 - Objetos de estudo da nanotecnologia na malária.....	46
Figura 11 - Estruturas moleculares da protoporfirina IX e derivados metalados encapsulados testados contra <i>P. falciparum</i> .....	52
Figura 12 Ciclo <i>Plasmodium spp</i> e alguns bioativos naturais vegetais usados no tratamento da malária .....	611

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Infecções por <i>Plasmodium spp</i> e complicações em humanos.....	24
Quadro 2 - Termos de buscas bases de dados .....	277
Quadro 3 - Características e recomendações de antimaláricos derivados da Artemisinina (ACTs).....	322
Quadro 4 - Antimaláricos com resistências associadas .....	355
Quadro 5 - Exemplos de nanopartículas.....	388
Quadro 6 - Principais nanosistemas de drogas poliméricas potenciais e limitações .....	43
Quadro 7- Extratos naturais vegetais e ações antimaláricas .....	578

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACT	Terapia Combinada à base de Artemisinina
AgNPs	Nanopartículas de Prata
AP2-G	Fator de transcrição com domínio AP2 (S)
Bax	Regulador apoptótico BAX
CO	Óleo de cúrcuma
COVID-19	Infecção respiratória aguda causada por vírus SARS-CoV-2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOM	Matéria orgânica dissolvida em meio aquoso
EC50	Concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo
ENP	Nanopartícula projetada
EOS	Óleos essenciais
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GO	Óxido de grafeno
GOs	Nano-folhas de óxido de grafeno
GSK3 $\beta$	Glicogênio Sintase Quinase 3
GTS	Estratégia Técnica Global
HDA1	Histona desacetilase 1
HDACi	Inibidor de Histona desacetilase
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFN $\gamma$	Interferon gama
IOLE	Extrato vegetal de <i>Indigofera oblongifolia</i>
MARK	Proteína quinase ativada por mitógenos
NC	Nanocápsula
NO	Óxido nítrico
NP	Nanopartícula
NS	Nanoesferas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDCL-PEG	Copolímero tribloco de policaprolactona, polietilenoglicol e policaprolactona
Pd (OAc) <sub>2</sub>	Acetato de Paladium
PdNPs	Nanopartículas de Paladium

<i>Pfmdr1</i>	Gene da proteína 1 de resistência a múltiplas drogas de <i>P. falciparum</i>
<i>Pfcr1</i>	Gene <i>P.falciparum</i> transportador de resistência à cloroquina
<i>Pfmrp</i>	Gene da proteína de resistência a múltiplas drogas putativa
<i>Pfnhe1</i>	Gene da proteína permutadora Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> <i>P. falciparum</i>
<i>Pfcytb</i>	Citocromo b de <i>P. falciparum</i>
<i>PfKelch13</i>	Gene de <i>P. falciparum</i> associado a resistência à artemisinina
PNCM	Programa Nacional de Combate a Malária
PPIX Co (III)	Protoporfirina IX de cobalto (III)
PPIX Cu (II)	Protoporfirina IX de cobre (II)
PPIX Fe (III)	Protoporfirina IX de ferro (II)
PPIX Ni (II)	Protoporfirina IX de níquel (II)
PPIX Zn (II)	Protoporfirina IX de zinco (II)
PPIX	Protoporfirina IX
QN	Quinino
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Espécie reativa de oxigênio
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TLR9	Receptor Toll-Like 9
TNF/TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral

## SUMÁRIO

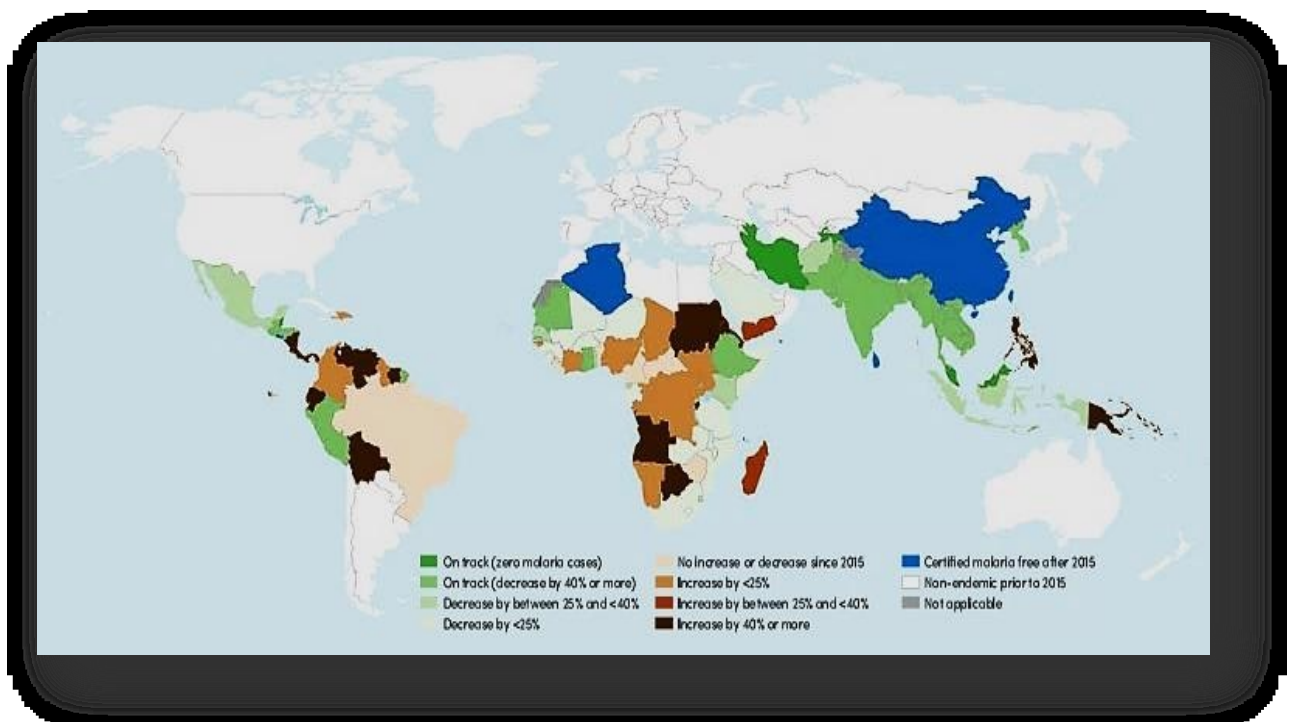
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>MALÁRIA NO BRASIL</b> .....	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>CICLO BIOLÓGICO <i>PLASMODIUM SPP</i></b> ..... ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>PATOGÊNESE</b> .....	<b>22</b>
<b>6</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.25</b>
	6.1 OBJETIVO GERAL .....	25
	6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
<b>7</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>256</b>
<b>8</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>28</b>
<b>9</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
<b>10</b>	<b>ANTIMALÁRICOS E TERAPÊUTICA</b> .....	<b>29</b>
<b>11</b>	<b>RESISTÊNCIA</b> .....	<b>333</b>
<b>12</b>	<b>NANOTECNOLOGIA</b> .....	<b>36</b>
<b>13</b>	<b>UTILIZAÇÃO DE NANOTECNOLOGIA NA ÁREA MÉDICA</b> .....	<b>411</b>
<b>14</b>	<b>POTENCIAL DA NANOTECNOLOGIA NA MALÁRIA</b> .....	<b>422</b>
<b>15</b>	<b>BIOCOMPOSTOS NATURAIS VEGETAIS NANOESTRUTURADOS E TRATAMENTO DA MALÁRIA</b> .....	<b>455</b>
	15.1 QUININO .....	476
	15.2 CURCUMINA (CURCUMINÓIDES).....	48
	15.3 <i>INDIGOFERA OBLONGIFOLIA</i> .....	49
	15.4 <i>ECLIPTA PROSTRATA</i> .....	49
	15.5 EUGENOL.....	50
	15.6 PORFIRINA.....	51
	15.7 ARTEMISININA.....	53
	15.8 <i>SALVIA OFFICINALIS</i> .....	555
	15.9 <i>RHAZYA STRICTA</i> .....	56
<b>16</b>	<b>LIMITAÇÕES DA NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA</b> .	<b>61</b>
<b>17</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>62</b>
<b>18</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>655</b>

<b>APÊNDICE 1-Artigo submetido.....</b>	<b>79</b>
---	-----------

## 1 INTRODUÇÃO

Malária é uma doença infecciosa febril aguda cujo agente etiológico é um protozoário do gênero *Plasmodium spp.* Com 627 mil mortes e 241 milhões de casos no ano de 2020, a malária também conhecida como paludismo, é considerada uma das doenças que mais matam no mundo em regiões tropicais e subtropicais endêmicas em 87 países (Figura 1) (WHO 2021). A maior parte dos óbitos estão concentrados no continente africano, as crianças menores de 5 anos de idade são o grupo mais acometido pela doença tendo o pior desfecho, seguido do grupo de gestantes, pessoas sem contato anterior com o parasita e pacientes com Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (MHLWATIKA; ADERIBIGBE, 2018; OWONUBI *et al.*, 2018).

**Figura 1- Mapa global ilustrativo da prevalência dos casos de malária 2021**



Fonte: (WHO, 2021a)

As doenças relacionadas à pobreza, como a malária, são negligenciadas e a população das áreas endêmicas carregam estigmas sociais que reforçam o ciclo da pobreza onde o trabalho é prejudicado pela saúde abalada em decorrência da doença. Geograficamente regiões endêmicas com poucos recursos, abrigam insetos vetores da malária e população vulnerável que apresenta co-infecções mantendo o ciclo de infecção elevando as taxas de



morbidade e mortalidade. É necessário identificar estratégias e intervenções como forma de controle da doença (BHUTTA *et al.*, 2014).

Adultos em áreas endêmicas demonstram uma imunidade parcial à malária, não desenvolvendo as formas graves da doença, porém se tornam hospedeiros do *Plasmodium spp* apresentando leves sintomas que podem ser confundidos com outras doenças ou assintomáticos mantendo o ciclo evolutivo do parasita (DEROOST *et al.*, 2016). A incidência de casos de malária ocorre em ambientes propícios à propagação do mosquito fêmea do gênero *Anopheles spp*, vetor do protozoário do gênero *Plasmodium spp*, que são transmitidos ao homem, seu hospedeiro intermediário, se multiplicam de forma assexuada nos eritrócitos do hospedeiro causando a doença. É possível observar geograficamente a incidência da malária em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. De 85 países com registros de malária em 2020, 29 países foram responsáveis por 96% dos casos de malária em todo o mundo e seis países do continente africano representam 55% dos casos globais. Com uma estimativa de 215 milhões de casos em 2019, a ocorrência de casos de malária na Região Africana representou aproximadamente 94% dos casos da doença segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2020).

A OMS, por meio da Estratégia Técnica Global para Malária (GTS), tem como meta a redução de pelo menos 90% dos casos até 2030 e a eliminação da malária em pelo menos 35 países. Para alcançar essas metas, a estratégia prevê o estabelecimento de três pilares: 1 – Garantir acesso universal à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da malária; 2 – Acelerar os esforços para a eliminação e obtenção do status livre de malária; 3 – Transformar a vigilância de malária em intervenção essencial. Tais metas e estratégias visam mitigar o impacto da doença em regiões endêmicas (WHO 2020, 2021).

Para a realização deste trabalho, partiu-se da seguinte questão inicial: “*Sendo necessários novos medicamentos para o tratamento da malária, quais referências da literatura especializada apresentam conceitos e informações para aplicação de nano formulações de produtos naturais vegetais com atividade antimalárica?*”. Desta questão inicial, foi gerado o objetivo: “*Descrever conceitos e informações necessárias sobre aplicação de nano formulações com compostos bioativos vegetais com atividade antimalárica*”.

## 2 EPIDEMIOLOGIA

A malária continua sendo um fardo global, uma doença responsável por altos índices de óbitos. O relatório mundial da malária de 2020 (WHO, 2020) traz retrospectiva das duas últimas décadas de eventos e marcos da resposta global ao combate à doença.

A incidência de casos de malária globalmente (casos por 1000 habitantes em risco) reduziu nos anos 2000-2015 de 80% para 58%, e nos anos 2015-2019 de 58% para 57%. Estes dados indicam uma desaceleração da taxa de declínio da doença. De 87 países com registros de malária em 2019, 29 países foram responsáveis por 95% dos casos de malária, todos eles em continente africano. A taxa de mortalidade por malária (mortes por 100.000 habitantes em risco) reduziu nos anos 2000-2015 de 25% para 12% e nos anos 2015-2019 de 12% para 10%. A estimativa global de mortes por malária, acompanhando a linha de base da Estratégia Técnica Global (GTS), indica que as mortes por malária reduziram ao longo do período 2000-2019 de 736.000 para 409.000.

Em 33 países da região africana acompanhada pela OMS em 2019, foram estimadas 33 milhões de gestações com 35% (12 milhões) das gestantes expostas à infecção por malária durante a gestação. Entre as crianças menores de 5 anos o percentual de mortes também apresentou declínio de 84% em 2000 para 67% em 2019. No período de 2000-2019 estima-se que globalmente 1,5 bilhão de casos de malária e 7,6 milhões de mortes foram evitados por meio de intervenções de combate e tratamento. Com as ações de combate à doença, a maioria dos casos de ocorrência (82%) e mortes (94%) evitados ocorreu na Região Africana da OMS, seguido pela região da OMS do Sudeste Asiático (casos 10% e óbitos 3%).

O número de países que relataram menos de 10.000 casos de malária em todo mundo aumentou de 26 em 2000 para 46 em 2019. Neste mesmo período, o número de países com menos de 100 casos de malária relatados em grupos indígenas aumentou de 6 para 27. O relatório mundial da malária 2020 não leva em consideração as possíveis interrupções nas ações de controle e tratamento por causa da pandemia de COVID-19 pelo novo corona vírus (SARS-CoV-2), o que pode levar ao aumento de casos de malária e mortalidade (WHO, 2020).

Em 11 de março de 2020, a OMS declarou o início da pandemia de COVID-19, causada pela síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV2. No espaço de tempo 2020-2021, países endêmicos de malária reportaram casos e mortes por COVID-19 e interrupção nas ações de controle de malária, porém, com números subestimados (WHO, 2021a). O aumento de aproximadamente 14 milhões de casos notificados de malária e 69 mil óbitos com

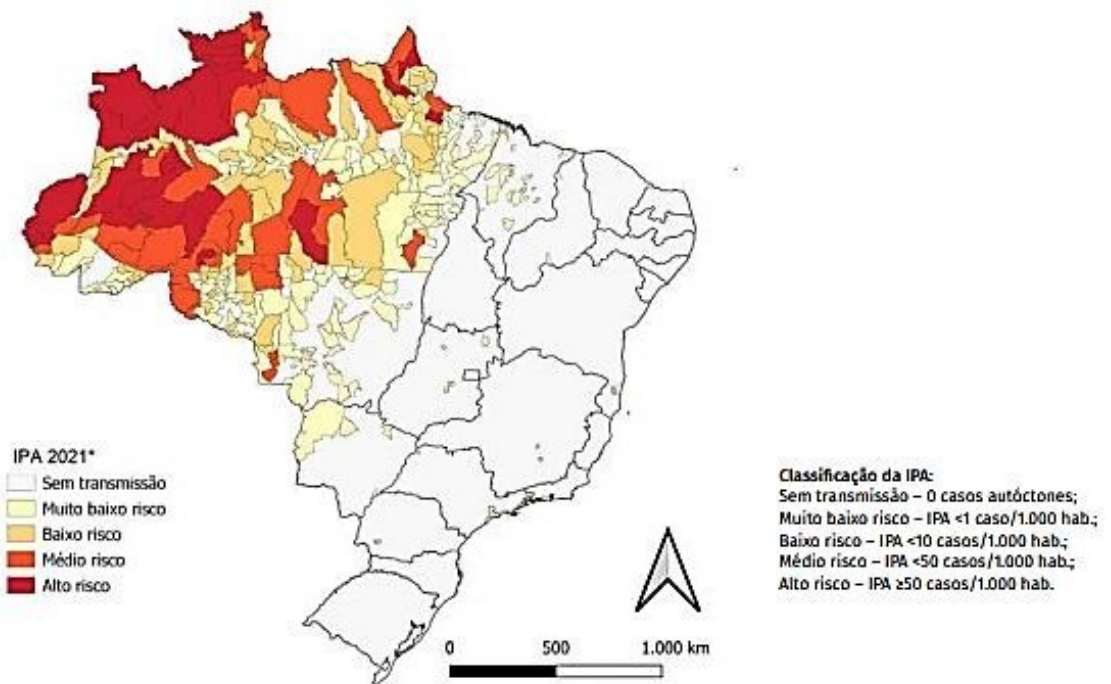
relação à 2019 pode estar relacionado em grande parte pela falta de prevenção e interrupção ao acesso a diagnóstico e tratamento da malária durante a pandemia de COVID-19 (WHO, 2021a, 2021b).

### **3 MALÁRIA NO BRASIL**

No Brasil, o principal vetor da malária é o mosquito *Anopheles darlingi* infectado pelo protozoário *Plasmodium spp* onde *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*) e *Plasmodium vivax* (*P.vivax*) são responsáveis pelos casos de malária, podendo haver ocorrência de malária mista (concomitância da infecção por *P. falciparum* e *P. vivax*) (SAÚDE, 2020; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Dados do Programa Nacional de Combate Malária (PNCM) mostram que o Brasil notificou 139.211 casos de malária em 2021, uma redução de 4,1% em relação ao ano de 2020 quando foram relatados 145.205 casos de malária no país (EPIDEMIOLOGICO; ESPECIAL, 2020; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

O diagnóstico e tratamento precoce da malária têm como objetivo diminuir a incapacidade pela doença, o risco de transmissões, curar o indivíduo e busca interromper a cadeia de transmissão impedindo a produção de gametócitos que são as formas de infectar o mosquito (EPIDEMIOLOGICO; ESPECIAL, 2020). Grande parte da transmissão de malária no Brasil está concentrada em uma região denominada Amazônia legal formada por 9 estados (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) e 808 municípios, os quais são responsáveis por 99% da transmissão total (Figura 2) (SAÚDE, 2020).

**Figura 2 - Mapa de risco malária por município Brasil, 2021\***



\*IPA (incidência Parasitária anual)

Fonte: SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022.

Em 2021, 137.857 dos casos notificados foram autóctones, com transmissão relatada dentro do Brasil, e 1350 casos de malária alóctone, de pessoas que se infectaram em outras regiões endêmicas e retornaram aos seus locais de origem, ou em contato com viajantes. Os casos autóctones registrados nas regiões extra-amazônicas contabilizam 1/3 dos casos notificados (SAÚDE, 2020; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

#### **4 CICLO BIOLÓGICO *Plasmodium spp***

Mosquitos do gênero *Anopheles spp* são vetores da malária. São mais de 400 espécies de *Anopheles spp* presentes em diversas regiões diferentes propícias ao seu desenvolvimento. Cerca de 30 espécies são consideradas importantes vetores de *Plasmodium spp* (WHO, 2020).

A maior parte dos mosquitos *Anopheles spp* realizam a hematofagia ao entardecer e ao amanhecer. A intensidade da transmissão da malária é dependente da relação entre o ambiente, o vetor, o parasita e o hospedeiro humano (EPIDEMIOLOGICO; ESPECIAL, 2020; WHO, 2020).

As fêmeas do mosquito necessitam do sangue para o desenvolvimento de seus ovos que são depositados em locais com acúmulo de água doce, como poças de chuva frequentes nas regiões tropicais. As condições climáticas são importantes para o ciclo do mosquito e é frequente o registro de picos de contaminação após os períodos chuvosos. A transmissão é mais intensa onde o tempo de vida do mosquito é maior, garantindo ao *Plasmodium spp* condição de completar o ciclo evolutivo no interior do mosquito (WHO, 2020; WHO, 2021).

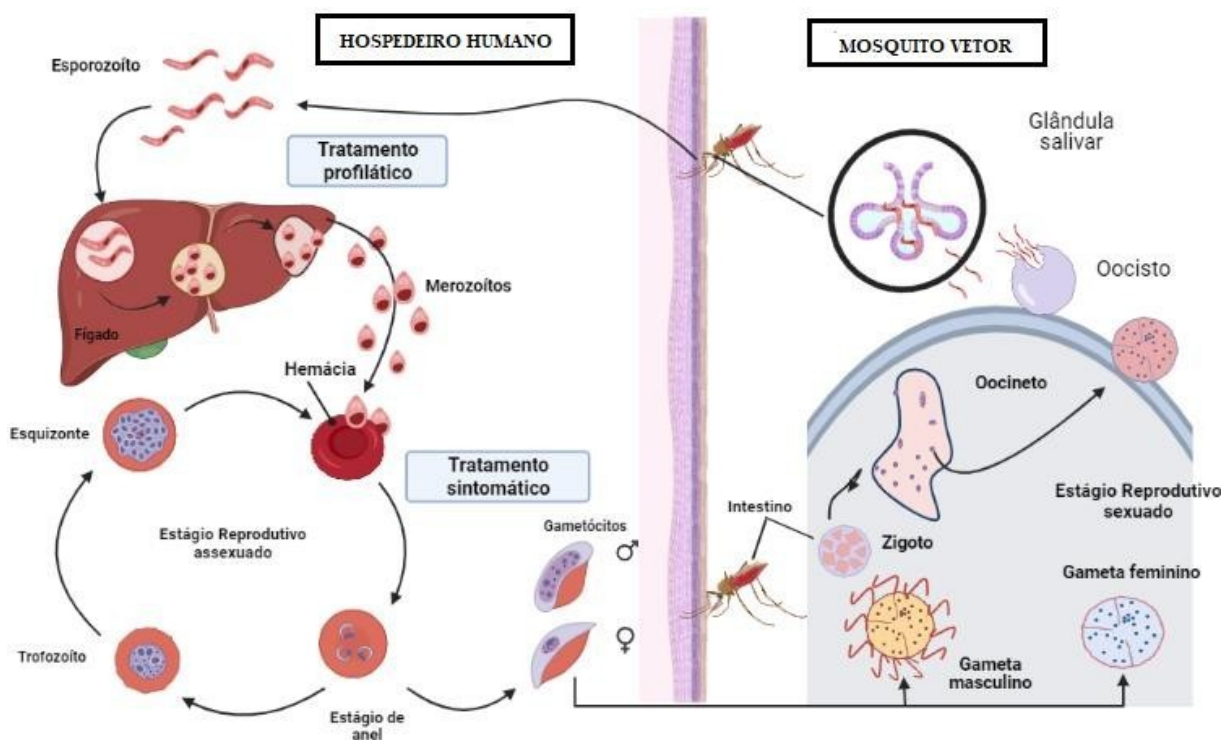
O ciclo de vida de *Plasmodium spp* envolve sequências de maturações parasitárias distintas no vetor (mosquito) e no hospedeiro (homem). Ao picar o hospedeiro, mosquitos infectados utilizam a saliva como ação anticoagulante para viabilizar a quantidade alimentar de sangue necessário. Neste momento, protozoários presentes nas glândulas salivares do mosquito, na forma de esporozoítas (um estágio infeccioso e móvel do *Plasmodium spp*), penetram na pele do hospedeiro e chegam à corrente sanguínea. Os esporozoítas atingem, via circulação, os vasos linfáticos e se alojam no fígado, especificamente no interior dos hepatócitos. Nos hepatócitos, um único esporozoíta passa por processo de esquizogonia, caracterizado por várias divisões assexuadas, e pode gerar dezenas de milhares de protozoários na forma de merozoítos (WHO, 2020, 2021b).

Merozoítos são liberados na corrente sanguínea onde penetram nos glóbulos vermelhos assumindo configuração característica em forma de anel. No interior das hemácias infectadas ocorre a esquizogonia eritrocítica, um momento proliferativo em que o parasita apresenta morfologia diferenciada em duas formas: trofozoítos e esquizontes (ORGANIZATION; SALUD, 2020; SAÚDE, 2020). Nas infecções por *P. vivax* e *P. falciparum*, o ciclo eritrocitário de infecção pelo protozoário nos seres humanos até o rompimento dos eritrócitos, se repete a cada 48 horas e na infecção por *P. malarie* a cada 72 horas (SAÚDE, 2020).

Quando a quantidade de esquizontes aumenta, o glóbulo vermelho se rompe liberando merozoítos na corrente sanguínea e iniciando um novo ciclo assexuado no sangue do hospedeiro. Uma fração menor de esquizontes se diferencia em gametócitos masculinos e femininos (COBAN; LEE; ISHII, 2018; SAÚDE, 2020). No momento que o mosquito se alimenta do sangue hospedeiro, ingere os gametócitos dando início ao ciclo sexuado no intestino do mosquito. Gametas femininos e masculinos se fundem formando zigotos. Posteriormente zigotos amadurecem formando oocistos (COBAN; LEE; ISHII, 2018; JOSLING; LLINÁS, 2015; SAÚDE, 2020). Cada oocisto se divide intensamente formando numerosos esporozoítos haploides que invadem o organismo do mosquito, inclusive as

glândulas salivares, de onde serão inoculados no hospedeiro humano no momento da picada, e onde o ciclo assexuado reinicia (Figura 3) (JOSLING; LLINÁS, 2015; SAÚDE, 2020).

Figura 3 - Ciclo de vida *Plasmodium spp*



Fonte: Adaptado de (PHILLIPS *et al.*, 2017). Imagem criada em BioRender.com

As espécies *P. vivax* e *P. ovale* desenvolvem formas chamadas de hipnozoítas que se alojam no fígado do hospedeiro intermediário. Nesta forma não se duplicam, ficam em fase estacionária e podem emergir anos depois da contaminação, escapando da detecção do sistema imune e sendo responsáveis pelos casos de recaída (CAPELA *et al.*, 2019; COBAN *et al.*, 2018; JOSLING & LLINÁS, 2015; SHIVAPURKAR *et al.*, 2019).

*P. falciparum* e *P. vivax* são responsáveis pela maior parte dos casos de malária no mundo. O primeiro é predominante na África e associado aos casos mais graves da doença, enquanto o segundo domina nas Américas (COBAN; LEE; ISHII, 2018; DE JONG *et al.*, 2019). *P. falciparum* é considerado, entre os demais, o causador de maior letalidade e no ciclo biológico, ele contamina eritrócitos em vários estágios de maturação, aumentando o quantitativo de parasitemia. Apresenta a característica particular de sequestro dos eritrócitos infectados, promovendo a citoadesão microvascular, fundamental forma de escape da

eliminação esplênica, causando obstrução vascular pela formação de trombos, edema, acidose metabólica, entre outras consequências da estase circulatória (BRAZIER *et al.*, 2017).

O estudo e entendimento do comportamento do parasita da malária no ambiente são de vital importância. Em seu ciclo de vida o parasita alterna a replicação assexuada na corrente sanguínea, causando a doença no hospedeiro vertebrado, e o ciclo sexuado no mosquito garantindo a transmissão. De acordo com a teoria evolutiva, os parasitas irão adaptar seus ciclos de reprodução e transmissão de acordo com as condições do ambiente (MIDEO; DAY, 2008).

Estudos em diferentes áreas de transmissão de malária por *P. falciparum* indicam que a eliminação da malária irá depender da adaptação do parasita em superar as tentativas de controle. Em testes com amostras de *P. falciparum* de áreas de baixa transmissão, foi observado que estes passaram a desenvolver um número maior de formas reprodutivas (gametócitos), do que formas de crescimento (merozoítos), quando comparados a parasitas de áreas com alta transmissão (RONO *et al.*, 2018).

As adaptações observadas revelam características específicas a nível celular, como o aumento de formas reprodutivas no início da infecção em comparação aos processos de multiplicação intra-eritrocitária. Em análise molecular foram observadas mudanças na expressão de genes envolvidos em mecanismos epigenéticos. O gene codificador *AP2-G*, fator de transcrição que inicia a reprodução no estágio reprodutivo sexuado, aumenta seus níveis conforme a transmissão do parasita diminui. De forma simultânea, ocorre uma diminuição da regulação de genes *HDAC1* (processo replicativo) e *HDACi* (processo reprodutivo), histonas que regulam estes processos por meio de mecanismos epigenéticos não estágio reprodutivo assexuado. Estes achados sugerem que a produção de gametócitos no início da vida aumenta e as taxas de replicação assexuada diminuem quando os programas de controle da malária nas regiões endêmicas levam a uma redução na intensidade de transmissão (RONO *et al.*, 2018).

## 5 PATOGÊNESE

A malária é uma doença febril e de sintomas que inicialmente podem ser leves como calafrios, dores de cabeça e evoluírem para sintomas que vão de dores musculares e articulares, icterícia, dificuldade respiratória, anemia grave, insuficiência renal e malária cerebral. Em um indivíduo não exposto anteriormente ao parasita, os sintomas usualmente aparecem entre 10 e 15 dias após a picada do mosquito infectado (COBAN *et al.*, 2018; SHIVAPURKAR *et al.*, 2019).

Cinco espécies de parasitas causadores da malária podem infectar seres humanos, como *P. ovale*, *P. malarie*, *P. vivax*, *P. falciparum* e recentemente constatado na Ásia, *P. knowlesi*. O tecido sanguíneo é fundamental na patogênese inicial da infecção por *Plasmodium spp* conduzindo as formas infectantes do parasita ao fígado através da corrente sanguínea. Os eritrócitos infectados auxiliam na interação entre parasito e tecido do hospedeiro humano (COBAN; LEE; ISHII, 2018).

A malária pode ser classificada como assintomática, não complicada ou grave (complicada) (WHO, 2020). A malária assintomática pode ser causada por qualquer *Plasmodium spp*, o hospedeiro tem o parasita circulante, mas não manifesta sintomas. A malária descomplicada pode ser causada por qualquer *Plasmodium spp*, porém o hospedeiro manifesta sintomas inespecíficos que podem ser confundidos com outras doenças como calafrios, sudorese, dor de cabeça, náusea e vômitos sem disfunções graves dos órgãos. Malária grave em grande parte dos casos é causada por *P. falciparum* e em números menores de casos por *P.vivax* ou *P.knowlesi*, causando graves danos aos órgãos, anemia severa, complicações pulmonares, renais e cerebrais, sendo também caracterizada por hiperparasitemia (PHILLIPS *et al.*, 2017).

O rompimento dos eritrócitos infectados por *Plasmodium spp* causa a liberação de parasitas e endotoxinas da malária, que podem ser formadas por DNA do parasita, e um complexo chamado hemozoína. A endotoxina então é reconhecida por receptores *Toll 9* (TLR9) das células envolvidas no sistema imune do hospedeiro, representadas por macrófagos, células dendríticas, entre outras que aumentam a expressão de citocinas e quimiocinas, elevando a produção do fator de necrose tumoral (TNF) responsável pelo sinal clínico de febre (KARUNAWEEERA *et al.*, 1992). A membrana dos eritrócitos infectados por parasitas enrijece e perde o formato normal, o que contribui para a obstrução dos capilares e formação de trombos. Como consequência, quando os órgãos vitais são afetados, o quadro de malária grave evolui para o óbito (BRAZIER *et al.*, 2017).

O estresse oxidativo, o aumento da resposta inflamatória e toda alteração molecular com a liberação de citocinas leva à danos em diversos órgãos (MUBARAKI *et al.*, 2017; DKHIL *et al.*, 2017). No sangue, os eritrócitos infectados e não infectados, juntamente com os produtos metabolizados como a hemozoína, promovem a formação de grupos de células em forma de “rosetas”, responsáveis pela adesão dos eritrócitos à membrana dos vasos sanguíneos e consequente quadro de anemia do hospedeiro (COBAN; LEE; ISHII, 2018).

Em adultos, vários órgãos podem ser afetados pela parasitemia em diferentes intensidades ocorrendo danos teciduais e fisiológicos (COBAN; LEE; ISHII, 2018). As



crianças quando expressam o quadro grave da doença, apresentam anemia acentuada, acidose metabólica progressiva causando dificuldade respiratória e a progressão para malária cerebral. Gestantes, recém-nascidos, crianças menores de cinco anos, portadores de HIV, portadores de doenças autoimunes e viajantes / migrantes não imunes à malária, são grupos específicos da população vulneráveis a contaminação com alto risco de desenvolver formas graves da malária (WHO, 2020, 2021b).

Residentes em áreas de alta incidência de malária, podem desenvolver uma imunidade parcial, se apresentando como casos assintomáticos, porém mantendo a transmissão do parasita (DEROOST et al., 2016). A condição de saúde do hospedeiro é determinante para a evolução da malária. A interação entre o sistema imune do hospedeiro e o *Plasmodium spp* vai definir a propagação da infecção. A liberação de merozoítos na corrente sanguínea após o ciclo hepático causa a ativação de células do sistema imune, como macrófagos e células dendríticas, com a liberação de TNF- $\alpha$  e demais citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, com uma evolução sintomática da doença. A saúde e o sistema de defesa de alguns hospedeiros influenciam na continuidade da infecção, pois alguns são capazes de controlar a ação de resposta ao parasita, mas não o elimina, tornam-se então portadores e fonte de infecção (CAPELA; MOREIRA; LOPES, 2019).

A resposta imune do hospedeiro é determinante para a progressão da malária. Os adultos em regiões endêmicas tendem a desenvolver uma imunidade parcial por exposição contínua ao longo do tempo, o que reduz o risco de quadro grave da malária (Quadro2) (SAÚDE, 2020; WHO, 2020).

**Quadro 1 - Infecções por *Plasmodium spp* e complicações em humanos**

<i>Plasmodium spp</i>	Duração do ciclo (horas)	Complicações
<i>Plasmodium falciparum</i>	48	Malária cerebral, anemia grave, SDRA, acidose, aumento de permeabilidade intestinal, redução do fluxo hepático, falência múltipla dos órgãos
<i>Plasmodium vivax</i>	48 (Latência hipnozoítos)	Anemia grave, SDRA, ruptura esplênica, disfunção hepática, sintomas gastrointestinais

<i>Plasmodium ovale</i>	48	SDRA, ruptura esplênica, insuficiência renal
<i>Plasmodium malarie</i>	72 (Persistente no sangue durante muitos anos)	Síndrome nefrótica
<i>Plasmodium knowlesi</i>	24	Aumento rápido da parasitemia, SDRA, dor abdominal, diarreia, vômitos, trombocitopenia grave, falência de vários órgãos, hipotensão, acidose e hemorragia renal

\*SDRA Síndrome do desconforto respiratório agudo

Fonte: Adaptado de COBAN; LEE; ISHII, 2018.

## 6 OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo geral

Revisar e descrever as principais nanoformulações e carreadores de bioativos vegetais com atividade antimalárica.

### 6.2 Objetivos específicos

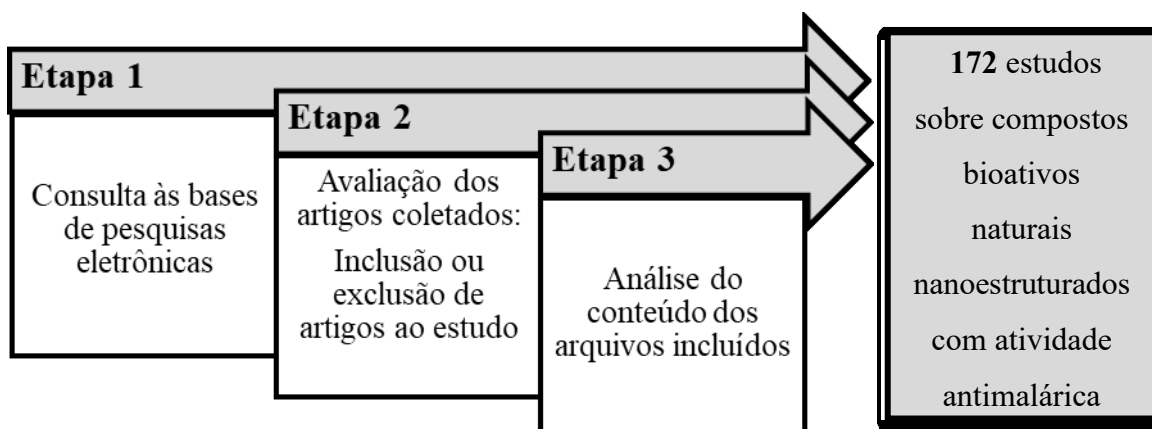
- Revisar conceitos fundamentais para a compreensão do tema estudado;
- Realizar uma revisão integrativa acerca dos principais trabalhos científicos sobre nanotecnologia e nano formulações de compostos bioativos vegetais com atividade antimalárica;
- Analisar as informações disponíveis, a fim de contribuir com o desenvolvimento de novas propostas de terapêutica da malária.

## 7 METODOLOGIA

Este trabalho é realizado a partir de uma revisão literária qualitativa integrativa com o objetivo de descrever uma síntese do tema por meio da interpretação e análise de trabalhos científicos, reunindo conceitos e teorias avaliados de forma crítica, evidenciando e atualizando o conteúdo para esta e novas pesquisas. Para delimitar o tema de pesquisa, o trabalho será restrito aos compostos bioativos vegetais.

Para responder à questão: “*Quais referências da literatura especializada apresentam conceitos e informações necessárias para aplicação de nano formulações de compostos bioativos vegetais com atividade antimalárica no tratamento da malária?*”, no período de Janeiro de 2021 a Julho de 2022, buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados National Library of Medicine USA (MEDLINE/PUBMED – NLM); Scientific Electronic Library Online (SciELO); Google Scholar (Google Acadêmico), Organização Mundial da saúde (OMS/Brasil), Organização Panamericana de saúde (OPAS/OMS); World Health Organization (WHO). Os dados extraídos dessa busca foram avaliados e analisados em etapas (Figura 4).

**Figura 4 - Etapas do estudo**



Fonte: Autoria própria (2022)

Nesta revisão dados registrados no intervalo de 2015 a 2022 foram avaliados e recuperados das bases de dados eletrônicas em buscas processadas (Quadro1) utilizando combinações diferentes de termos gerais com características das NPs e tipo de ação de NPs pesquisadas aplicando operadores booleanos (“OR” / “AND”).

Quadro 2 - Termos de buscas bases de dados

<b>Grupo de termos pesquisados (Busca/Operadores booleanos “OR”/“AND”)</b>		
<b>Termos gerais pesquisados (OR/AND)</b>	<b>Características das nanopartículas pesquisadas (OR/AND)</b>	<b>Tipo de ação de nanopartículas pesquisadas (OR/AND)</b>
“Malária”, “ <i>Plasmodium</i> ”, “Medicinal plants”, “Antimalarial”, “Antiplasmodic”, “Antiplasmodial activity”, “Nano technology”, “Nano particles”, “Combinate Therapy”, “Green synthesis”, “Neglected diseases”, “Malaria treatment”, “Green biomolecules”, “Malaria dendrimers/lipossomes/micels”	Nanopartículas, Nanopartículas verdes, Biomoléculas verdes, Síntese verde nanopartículas, nanopartículas metálicas, lipossomas, micelas, dendrímeros	Atividade antiplasmódica/antimalárica, Potencial antimalárico, Atividade <i>in vitro/in vivo</i> , eficácia tratamento malária,

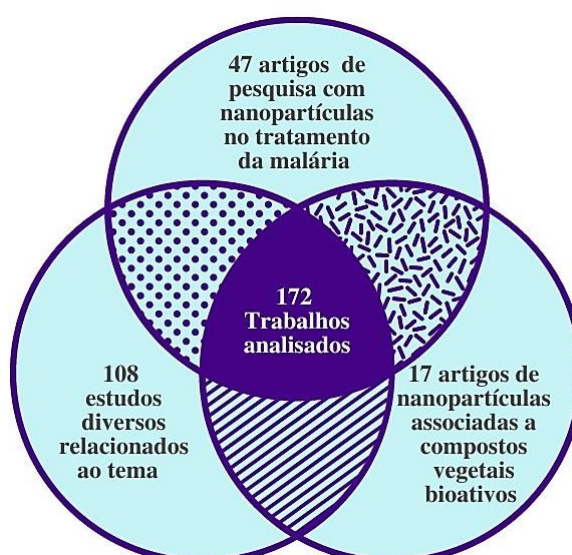
Fonte: Autoria própria (2022)

Para este estudo foram avaliados artigos experimentais, de revisão, documentos técnicos certificados relacionados ao tratamento da malária e sobre compostos bioativos naturais nano encapsulados com atividades antimaláricas. Foram excluídos do estudo: Teses, monografias e artigos de opinião.

## 8 RESULTADOS

Foram obtidos 172 registros que abordam assuntos correlacionados aos temas da pesquisa destes, 47 artigos de pesquisa relatam estudos do emprego de NPs no tratamento da malária; 17 artigos abordam temas referentes à NPs associadas a compostos vegetais bioativos e 108 estudos diversos presentes neste trabalho correlacionados com o tema (Figura 5). Em sequência a leitura e a análise crítica dos artigos foram realizadas para avaliação de pertinência e relevância dos artigos a serem registrados nesta revisão.

**Figura 5 – Distribuição dos artigos por área de estudo**



Fonte: Autoria própria (2022)

## 9 JUSTIFICATIVA

Malária é uma doença que acomete o homem há muito tempo. O ciclo biológico do *Plasmodium spp* é complexo. O parasita apresenta grande diversidade morfológica tanto no vetor como no homem, o hospedeiro intermediário. Fatores ambientais, biológicos e sociais fornecem muitas variáveis que influenciam na intensidade da transmissão da malária e na adaptação do parasita ao ambiente (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018; PHILLIPS *et al.*, 2017). Durante décadas, alguns dos medicamentos para o tratamento da malária foram

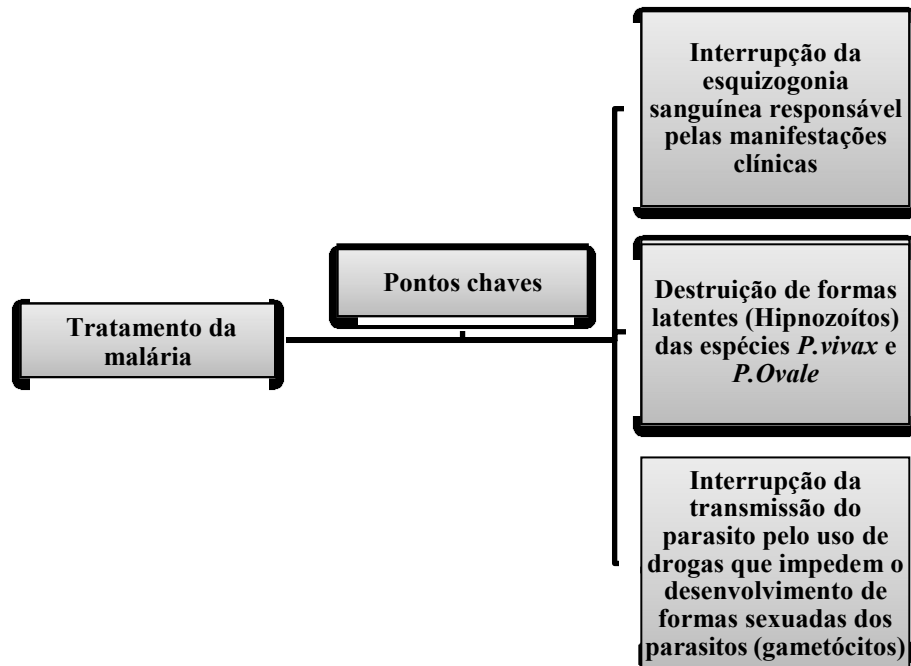
administrados de forma inadequada, tratamentos foram descontinuados pelos pacientes e as doses necessárias ofereceram intensas reações adversas, tornando um cenário propício ao desenvolvimento de resistência a estes medicamentos ao longo dos anos, afetando o controle da doença (TALAPKO *et al.*, 2019). Os primeiros e principais antimaláricos utilizados até hoje são de origem natural, extraídos de vegetais de ampla utilização no tratamento da malária (AN *et al.*, 2017). Neste contexto, o sistema de nanotecnologia no campo dos medicamentos vem crescendo e trazendo diversos benefícios, como o aumento de sua biodisponibilidade, a liberação sustentada (sem picos de dosagem), possibilidade de ação direta na célula alvo, sistemas de entrega de drogas, entre outros. Estudos são necessários e urgentes para a oferta de novas formas de terapêutica, novas estratégias para melhorar a entrega de medicamentos, como a nanotecnologia aliada à pesquisa de princípios ativos naturais, como agentes antimaláricos mais eficazes (PATRA *et al.*, 2018).

## 10 ANTIMALÁRICOS E TERAPÊUTICA

O diagnóstico e tratamento precoce impedem o avanço da doença, reduzem a transmissão e mortalidade. Os medicamentos utilizados para tratamento também previnem a malária. Para os que viajam para áreas endêmicas, a malária pode ser prevenida com profilaxia por medicamentos que inibem o estágio sanguíneo do parasita (WHO, 2020, 2021a). O tratamento da malária ocorre após o diagnóstico com a identificação do parasita, sendo a terapia combinada de medicamentos a base de artemisinina. Esta terapia consiste em combinar um derivado de artemisinina com um fármaco parceiro. O composto de artemisinina tem a função de reduzir a o número de parasitas durante os primeiros três dias de tratamento, após esse período o fármaco parceiro elimina os parasitas restantes, sendo a melhor conduta, particularmente para *P. falciparum* (Figura 6) (REPORT ON ANTIMALARIAL DRUG EFFICACY, 2020).

O padrão ouro de diagnóstico da malária é a análise microscópica de parasitas em lâmina de gota espessa de sangue. Em locais onde o exame de microscopia não está disponível, testes rápidos podem ser utilizados dentro de 24 horas do início dos sintomas (BASU; SAHI, 2017). Uma vez confirmada a identificação do parasita causador da malária, o tratamento utilizará combinações de fármacos de acordo com a espécie identificada (SAÚDE, 2020; WHO, 2020).

**Figura 6 - Objetivos do tratamento da malária (OMS)**



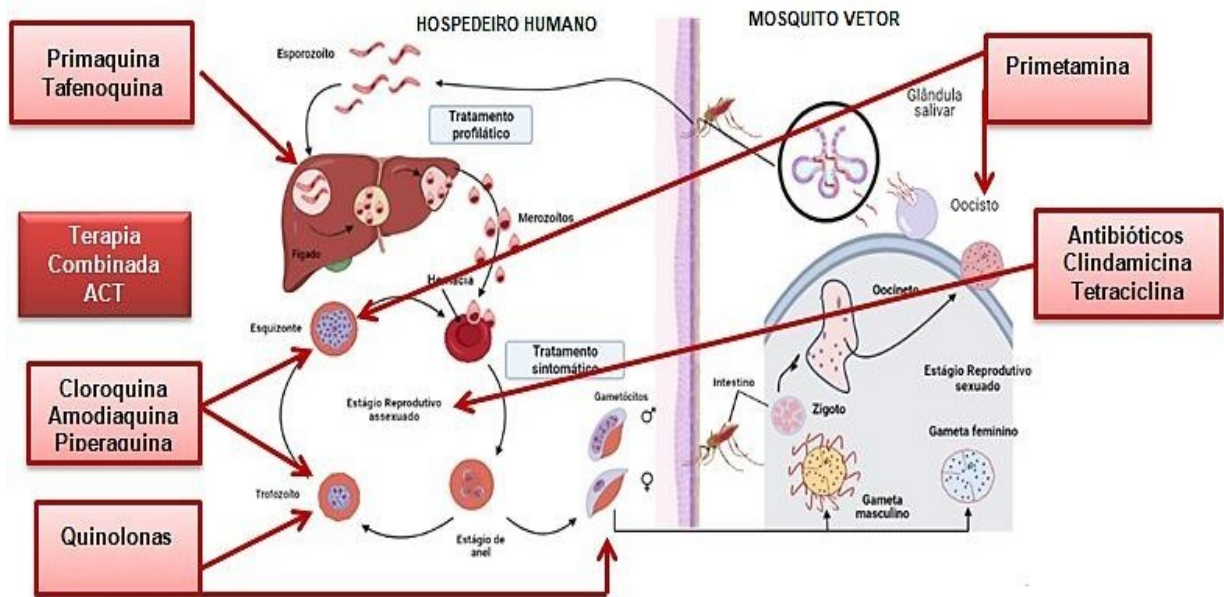
Fonte: (SAÚDE, 2020)

A classificação de diferentes tipos de agentes antimaláricos ocorre tendo como base sua estrutura química e atividade antiplasmodial no ciclo de vida do *Plasmodium sp* (CAPELA; MOREIRA; LOPES, 2019). Dentro do grupo dos antimaláricos existem quatro subgrupos principais de fármacos: quinolinas (quinina, cloroquina, mefloquina, amodiaquina, lumefantrina, primaquina), antifolatos (primetamina, proguanil, sulfadoxina), derivados de artemisinina e hidroxinaftaquinonas (atovaquone) (FREY *et al.*, 2010; MAIA PEIXOTO; BARBOSA MARCHESINI; REGINA FERNANDES DE OLIVEIRA, 2016; SAÚDE, 2020).

O objetivo do tratamento da malária deve ser a cura completa do paciente a fim de prevenir a evolução para a doença grave, a recrudescência da doença, evitando as formas eritrocíticas, a progressão de resistência aos medicamentos e a recidiva pelos hipnozoítos nas células hepáticas de *P.vivax* e *P.ovale* (BASU; SAHI, 2017). Utiliza-se a combinação de dois medicamentos: cloroquina e primaquina para o tratamento de *P. vivax* e de *P. ovale* com objetivo de prevenir a evolução da forma sanguínea e a reincidência da forma hepática (hipnozoítos), o que seria uma cura radical. Apenas as 8-aminoquinolinas têm atividade

contra os hipnozoítos (Figura 7). A primaquina é a única desta classe, atualmente, em uso em todo o Brasil (COMMONS ID *et al.*, 2019; SAÚDE, 2020).

**Figura 7 - Ciclo *Plasmodium spp* e drogas utilizadas no tratamento da malária**



Atuação das drogas: I - Ciclo assexuado; II – Ciclo hepático, III, IV, VI - Ciclo eritrócítico, V – Ciclos assexuado e sexuado. Fontes: Terapias combinadas à base de artemisinina (ACTs) recomendadas pela Organização mundial de saúde (WHO, 2020; WICHT; MOK; FIDOCK, 2020). Fonte: Adaptado de (PHILLIPS *et al.*, 2017). Imagem criada em BioRender.com

Primaquina e tafenoquina são contra indicadas para gestantes e crianças menores de quatro anos de idade pelo risco de destruição dos eritrócitos e possibilidade de causar aplasia da medula. Para esses grupos, é recomendada administração de cloroquina (COMMONS ID *et al.*, 2019; FREY *et al.*, 2010; SAÚDE, 2020).

Pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), condição ligada ao cromossomo X, prevalente em homens e ocorrendo em 5% de pessoas que vivem na Amazônia brasileira, apresentam quadro de hemólise devido a essa deficiência. Antimaláricos que causam rompimento de eritrócitos durante ação como primaquina e tafenoquina devem ser utilizados nesse grupo de pacientes com cautela, com supervisão médica e com ajuste de dose com relação ao peso do paciente e descontinuado em caso de urina escura, anemia grave e outros sintomas. Neste caso, outras opções de tratamento devem ser avaliados (BRITO-SOUSA *et al.*, 2019; SAÚDE, 2020).



O tratamento de infecção por *P. falciparum* deve ser realizado por meio da terapia combinada com algum derivado de artemisinina, segundo a OMS (Quadro 3) (COMMONS ID *et al.*, 2019; MAIA PEIXOTO; BARBOSA MARCHESINI; REGINA FERNANDES DE OLIVEIRA, 2016; SAÚDE, 2020).

**Quadro 3 - Características e recomendações de antimaláricos derivados de artemisinina**

<b>Antimaláricos</b>	<b>Características e recomendações</b>
<b>Formulação Co-formulação Carga de tablet</b>	Todos os principais ACTs (Terapias combinadas baseadas em artemisinas) agora existem como combinações de dose fixa
<b>Formulações pediátricas</b>	A maioria dos ACTs líderes têm formas de dosagem pediátricas
<b>Posologia Número de dose e frequência</b>	A maioria dos antimaláricos é administrada como tratamentos de três dias. A lumefantrina+artemether tem a maior frequência de dose (seis doses).
<b>Farmacocinética combinada</b>	Para os ACTs em uso, há uma incompatibilidade da cinética de eliminação de derivados de artemisina e drogas parceiras, o que causa eliminação lenta
	ACTs triplos sob avaliação exploram propriedades de seleção de resistência inversa de diferentes pares de drogas parceiras, por exemplo, amodiaquina e lumefantrina
<b>Interações medicamentosas- drogas</b>	Recomendações globais para adicionar uma única dose baixa de primaquina aos ACTs, em áreas voltadas para a eliminação, exigem estudos de potenciais interações medicamentos-medamentos com qualquer novo tratamento.

Fonte: Adaptado de ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018.

## 11 RESISTÊNCIA

Diferentes combinações de fármacos são utilizadas para o tratamento de *Plasmodium spp.* A escolha é direcionada pelos estudos de resistência aos medicamentos que indicam ser menos frequente em *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malarie* e *P. Knowlesi*. Pelo baixo custo, eficácia e segurança, a cloroquina é utilizada na maioria dos casos de malária, exceto nos casos de infecção por *P. falciparum*, que necessitam de medicamentos mais novos devido a resistência desse protozoário ao fármaco. Mesmo após os estágios que causam sintomas, a malária por *P. vivax* e *P. ovale* necessita de tratamento adicional, pela persistência da forma hipnozoítas, sendo realizado com a administração de primaquinas, antimalárico que age nas formas latentes hepáticas do protozoário (PHILLIPS *et al.*, 2017).

Um dos principais fatores que contribui para que o combate à malária não seja eficiente é o aumento da quantidade de *Plasmodium spp* resistente aos medicamentos utilizados para o tratamento (L-QURASHAY *et al.*, 2020; RAI *et al.*, 2017). No século XX, principalmente durante e após a segunda guerra mundial, o uso inadequado de antimaláricos assim como a interrupção do tratamento, foram incrementos na progressão da resistência a medicamentos como cloroquina, amodiaquina, mefloquina (PHILLIPS *et al.*, 2017; WELLS; VAN HUIJSDUIJNEN; VAN VOORHIS, 2015). A utilização de fármacos de uma mesma família química ou substâncias com modo de ação semelhante pode ter intensificado a resistência cruzada a medicamentos antimaláricos (CAPELA; MOREIRA; LOPES, 2019; MENARD; DONDORP, 2017; ROSENTHAL, 2013; TSE; KORSIK; TODD, 2019).

O gene que codifica *P. falciparum Kelch 13 (PfKelch13)* foi identificado como um determinante genético de resistência (BREE, DARA; LEVY, 2018; MENARD; DONDORP, 2017; PATEL *et al.*, 2017; WWARN K13 GENÓTIPO-PHENOTYPE STUDY GROUP, 2019). Foram observadas mutações em *Kelch 13* capazes de reduzir a função da proteína em mediar a resistência de artemisina, inibindo sua ativação e prolongando o estágio do anel quiescente parasitário (TALMAN *et al.*, 2019; WICHT; MOK; FIDOCK, 2020; WWARN K13 GENÓTIPO-PHENOTYPE STUDY GROUP, 2019).

Atovaquona é uma hidroxinaftoquinona sintética com atividade antiplasmódica. Atovaquona interfere na síntese do DNA ao bloquear o transporte mitocondrial de elétrons da cadeia respiratória do protozoário, levando este à morte (KATHPALIA *et al.*, 2020; STAINES *et al.*, 2018). Mutações únicas em gene *pfcytb* de *P. falciparum*, causam resistência à atovaquona em experimentos *in vitro/ in vivo* e se desenvolve rapidamente quando usada

como tratamento único (CUBIDES *et al.*, 2018; KATHPALIA *et al.*, 2020; STAINES *et al.*, 2018).

Algumas mutações simples, duplas ou quádruplas em diferentes genes permitem que o parasita resista às drogas antimaláricas. Foram observadas em populações de parasitas, mutações nos genes *Pfmdr1*, *Pfcr1*, *Pfmrp* e *Pfnhe1* que conferem resistência a vários medicamentos utilizados no tratamento da malária como a cloroquina e artemisinina principalmente se utilizados individualmente. Atualmente técnicas de biologia molecular fornecem alternativa para identificar mutações associadas à resistência em relação a antimaláricos em diferentes populações (CUBIDES *et al.*, 2018).

A cloroquina atua impedindo a formação de hemozoína preservando a fração heme, produto da digestão da hemoglobina que é tóxica para o parasita. A resistência à cloroquina (CQ) é o resultado de múltiplas mutações, que afetam a sensibilidade aos medicamentos, codificadas pelo genoma de *P.falciparum* (*pfcr1* e *Pfmdr1*) alterando as proteínas transportadoras do protozoário (CUI *et al.*, 2015). Essas mutações permitem o efluxo do fármaco para fora do vacúolo digestivo do parasita, inibindo a ação da CQ impedindo sua ligação à fração heme e sua atividade de desintoxicação (BREE, DARA; LEVY, 2018; CUI *et al.*, 2015; ROSS *et al.*, 2018; TAJUDDEEN; VAN HEERDEN, 2019).

Outros genes como *Pfmrp* e *Pfnhe1* estão envolvidos na resistência a diversos antimaláricos e evidências fortes de que mutações múltiplas, assim como simples também, conferem a várias populações diferentes de parasitas essa característica (CUBIDES *et al.*, 2018). O gene *PfMDR1* codifica a proteína 1 de resistência às drogas do *P. falciparum* e o polimorfismo em posições diferentes deste gene afeta a ação de vários fármacos como artemisinina, amodiaquina, quinina, lumefantrina e mefloquina anulando o efeito ao exportá-los para fora do vacúolo alimentar do parasita (XU *et al.*, 2018).

O tratamento de primeira linha recomendado pela OMS tem como objetivo a eliminação da malária utilizando medicamentos à base de artemisinina em parceria com outros medicamentos, porém, o controle da malária encontra-se ameaçado pelo desenvolvimento e disseminação de resistência do parasita aos medicamentos em diferentes regiões do mundo (Quadro 4) (CAPELA; MOREIRA; LOPES, 2019).

**Quadro 4 - Antimaláricos com resistências associadas**

Classe Farmacológica	Nome do fármaco	Alvo no ciclo de vida do parasita	Marcador molecular de resistência conhecido	
			<i>P.falciparum</i>	<i>P.vivax</i>
<b>Quinolinas</b>	Quinina	Trofozoíto e gametófito	Sim	Não
	Cloroquina	Trofozoíto e esquizonte	Sim	Sim
	Mefloquina	Trofozoíto e esquizonte	Sim	Sim
	Amodiaquina	Trofozoíto e esquizonte	Sim	Não
	Primaquina	Trofozoíto e esquizonte	Não	Não
	Lumefantrina	Trofozoíto e esquizonte	Sim	Não
<b>Antifolatos</b>	Primetramina	Formas hepáticas, sanguíneas e oocistos	Sim	Sim
	Proguanil	Esquizonte e Gametócito	Sim	Não
	Sulfadoxina	Esquizonte	Sim	Sim
<b>Derivados da Artemisinina</b>	Artesimina	Todos	Sim	Não
	Artesunato	Todos	Sim	Não
	Artemether	Todos	Sim	Não
<b>Hidroxi-nafta-quinonas</b>	Atovaquone	Esquizonte e Gametócito	Sim	Não

Fonte: Adaptado de HALDAR; BHATTACHARJEE; SAFEUKUI, 2018

Nem todos os alvos moleculares de antimaláricos atualmente estão definidos. A resistência ao medicamento pode ocorrer de diversas formas como processos que diminuem a toxicidade do medicamento, algum processo catalítico promovendo alterações nas reações enzimáticas, a amplificação do gene que codifica a enzima e transportador alvo que bombeia o medicamento para fora do parasita (BREE, DARA; LEVY, 2018).

A vigilância da resistência aos antimaláricos é feita por três abordagens complementares: a) Estudos *in vivo* como avaliação da eficácia dos medicamentos em pacientes; b) Estudos *in vitro* para avaliar a suscetibilidade do parasita aos medicamentos; c) Estudos moleculares para detectar mutações genéticas e/ou alterações numéricas de cópia genética que estão associadas à resistência a medicamentos (NSANZABANA, 2019; REPORT ON ANTIMALARIAL DRUG EFFICACY, 2020; XU *et al.*, 2018).

## 12 NANOTECNOLOGIA

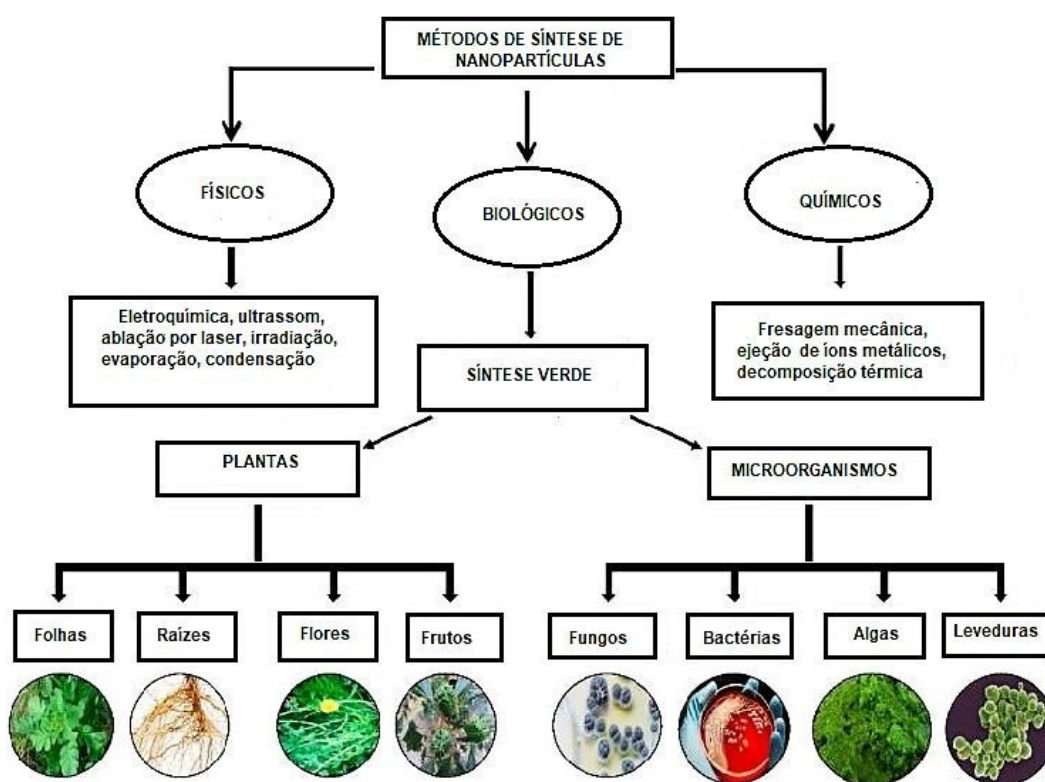
Inicialmente, as nano partículas (NPs) foram definidas como partículas com diâmetro entre a 1 e 100 nm que poderiam consistir em vários polímeros naturais ou sintéticos, lipídios e até materiais inorgânicos. Porém devido à diversidade de NPs, as dimensões estabelecidas precisaram ser revistas. De acordo com a Food and Drug administration (FDA) agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, baseada em conhecimentos técnicos e científicos dos nanomateriais, considera que se um material ou nano produto final projetado pode ser considerado nanopartícula quando apresentar propriedades ou fenômenos químicos, físicos e biológicos compatíveis com as dimensões mesmo que estas estiverem fora da faixa de nanoescala, até um micrômetro (1000 nm) (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014).

Estas podem ser amplamente classificadas como nanopartículas poliméricas, nesse caso, as moléculas de drogas podem ser integradas na matriz em que a droga está presa em uma cavidade fechada por uma concha polimérica (JOSEPH; VENKATRAMAN, 2017; KHAN *et al.*, 2022).

As nano partículas podem ser sintetizadas em processos que podem ser químicos por reações com substâncias como borohidreto de sódio, hidrazina, reações eletroquímicas e síntese verde, ou processos físicos com ações de irradiação, ultrassom, evaporação, ablação por laser ou outras técnicas propícias para a formação das estruturas (Figura 4) (GOWRAMMA *et al.*, 2015; KOO, 2022; MAKAROV *et al.*, 2014; ZARE *et al.*, 2019).

A síntese biológica de nanopartículas que envolve plantas e microorganismos é de grande interesse na pesquisa de NPs. Partículas biológicas atuam como agentes naturais redutores, estabilizadores nas reações diminuindo a utilização de substâncias químicas de alto custo, tóxicas, de manipulação perigosa e poluente. Na medicina, as características químicas das estruturas de nano partículas biológicas são fundamentais e frequentemente empregadas devido à boa biocompatibilidade, diversidade e baixa toxicidade (Figura 8) (CHAUDHARY *et al.*, 2020; UZAIR *et al.*, 2020).

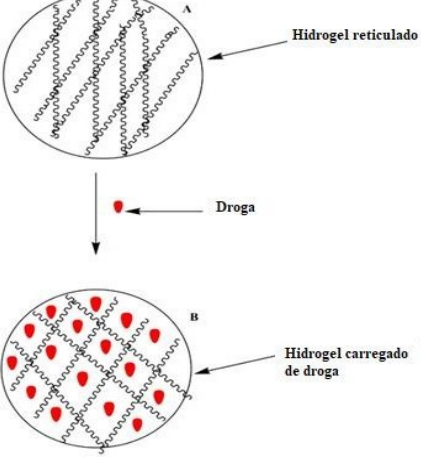
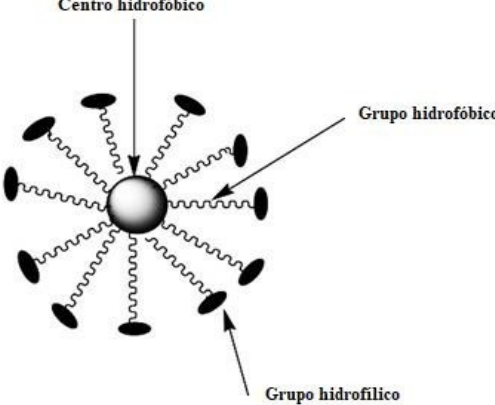
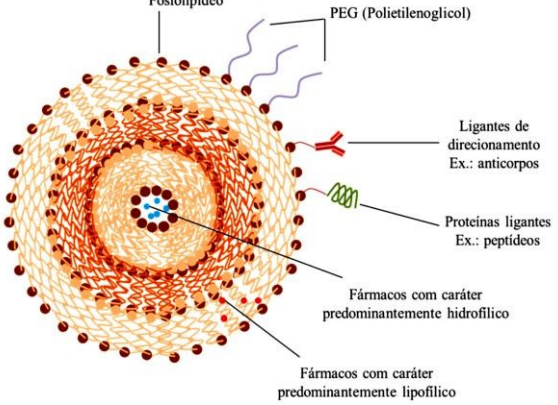
**Figura 8 - Métodos de síntese de nanopartículas**

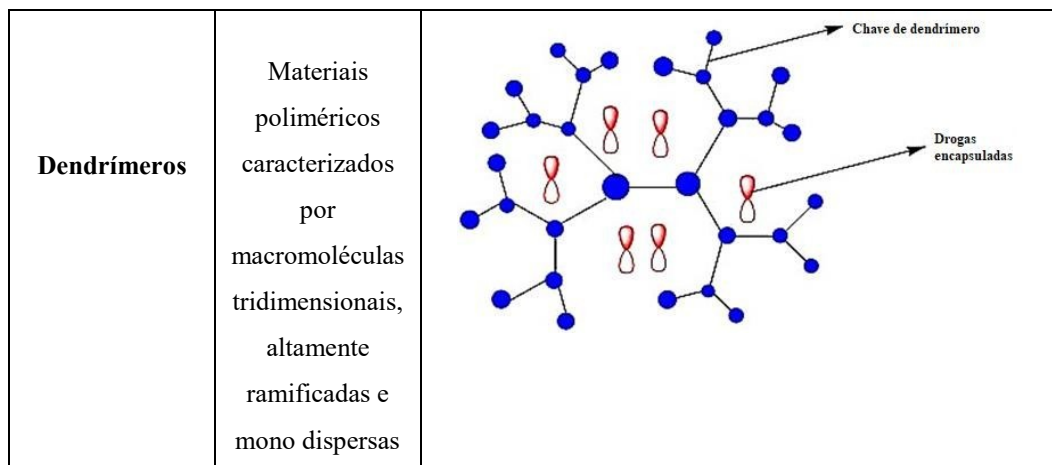


Fonte: Adaptado de KHAN *et al.*, 2022.

Para fins de estudo, é importante o entendimento de que a nanociência trabalha com a manipulação de materiais diversos em escalas atômicas e moleculares, observando características físicas, químicas e biológicas. A nanotecnologia é a capacidade de manipular, montar, controlando as medidas da substância a fim de produzir matéria na escala de nanômetros em diversidade de formas e características (Quadro 5) (BAYDA *et al.*, 2020)

**Quadro 5 - Exemplos de nanopartículas**

Tipo de Nanopartícula	Função	Estrutura
<b>Nanogéis</b>	Redes poliméricas tridimensionais preparadas a partir de polímeros naturais e sintéticos	
<b>Micelas</b>	Formadas a partir da automontagem de blocos anfífilicos com tamanhos entre 10-200 nm	
<b>Lipossomas</b>	Moléculas compostas de uma vesícula esférica com um núcleo aquoso cercado por uma bicamada lipídica	



Fonte: MHLWATIKA; ADERIBIGBE, 2018.

A integração de estudos das áreas de física, química e ciências dos materiais tornou possível a criação de NPs com propriedades únicas e diferenciadas, direcionadas para tratamentos de tumores, muitos destes resistentes a terapias convencionais. As características de citotoxicidade intrínseca de sistemas de entrega em escala nanométrica permitem ação de agentes imunológicos, ácidos nucleicos ou fármacos (APOLINÁRIO *et al.*, 2020; BAYDA *et al.*, 2020).

Quanto ao uso de sistemas de entrega em escala nanométrica na entrega de medicamentos, a seleção da NPs baseia-se nas características físico-químicas dos fármacos ou dos ativos. O uso combinado de nanociência junto com compostos naturais bioativos é muito atraente, e os estudos evoluíram rapidamente nos últimos anos, apresentando diversas vantagens quando se trata da entrega de produtos naturais, bioimagem/diagnóstico, para o tratamento do câncer e muitas outras doenças (NASROLLAHZADEH *et al.*, 2020). Os compostos naturais têm sido estudados de forma abrangente n tratamento de doenças devido às suas diversas atividades características, como por exemplo, agentes antimicrobianos (APOLINÁRIO *et al.*, 2020; NASROLLAHZADEH *et al.*, 2020).

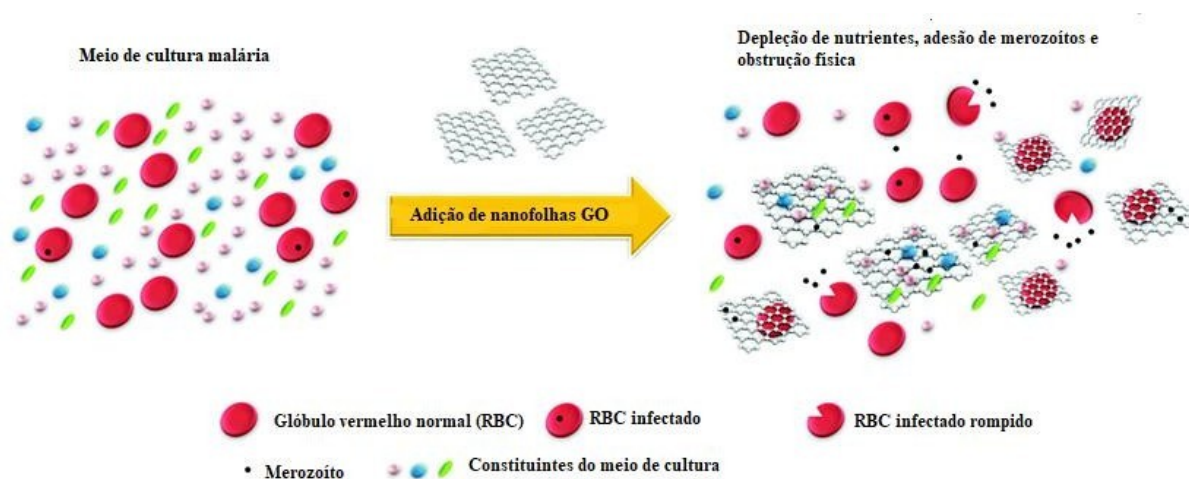
Diversas estruturas de NPs podem ser projetadas com várias configurações de acordo com o emprego e forma de ação. As NPs metálicas são muito utilizadas na área biomédica pelas propriedades antimicrobianas já relatadas dos metais (YAQOOB *et al.*, 2020).

As nanopartículas podem ser melhoradas alterando sua estrutura química para que possam se ligar à molécula alvo. NPs metálicas compostas por Prata (Ag), Ouro (Au), Platina (Pt) e Tungstênio (W) são muito utilizadas na área biomédica por terem propriedades únicas na entrega de medicamentos, de diagnósticos e várias outras aplicações (FAN *et al.*, 2018).



Diversos componentes podem ser integrados à estrutura de NPs como anticorpos, DNA e RNA, peptídeos para ações químicas específicas e direcionadas com o objetivo de atingir diferentes alvos (FAN *et al.*, 2018). O nano-material óxido de grafeno (GO) possui estrutura com grande área de superfície como nano-folhas em duas dimensões, alta biocompatibilidade *in vitro* e *in vivo* com propriedades físico-químicas adequadas. Estudos indicam que GOs exibem características antimaláricas criando barreiras físicas para o acesso de merozoítos aos eritrócitos saudáveis e subtraindo biomoléculas fundamentais para o desenvolvimento do parasita (Figura 9) (KENRY *et al.*, 2017).

**Figura 9 - Esquema da característica antimalárica das nano folhas de Óxido de grafeno(GOs)**



Fonte: KENRY *et al.*, 2017.

A utilização de NPs como transportadores de fármacos necessitam de entendimento dos mecanismos de passagem por compartimentos biológicos como rede vascular, citoplasmas celulares diferenciados e suas respectivas barreiras biológicas e seus elementos de separação como epitélios e endotélios (APOLINÁRIO *et al.*, 2020; FERRARI, 2010). As questões de transporte intersticial podem ser abordadas através da nanotecnologia, que possui várias ferramentas e possibilidades para essa questão (FERRARI, 2010). Uma melhor resposta terapêutica utilizando lipossomas carregados de artemisinina administrados através do espaço intersticial em comparação com a administração oral mostrou uma ativação alta com recrutamento de células imunes resultando em melhor eliminação de parasitas sequestrados de órgãos e recuperação do geral em experimento murino (ZHANG *et al.*, 2020)

Em estruturas de NPs, algumas estratégias são adotadas com o objetivo de melhorar a estabilidade da formulação, modificação da superfície a fim de evitar o reconhecimento de

macrófagos a opsonização ou fagocitose, além de possível degradação e instabilidade (MITCHELL *et al.*, 2021).

### 13 UTILIZAÇÃO DE NANOTECNOLOGIA NA ÁREA MÉDICA

A entrega de medicamentos ao local alvo do tratamento através de NPs para a nanomedicina é um importante avanço científico, na solução de limitações terapêuticas e de desafios clínicos no diagnóstico de várias doenças humanas graves e complexas com altos índices de óbito. Devido a uma melhor farmacocinética, biodisponibilidade e perfis de segurança melhorados, tratamentos baseados em NPs já foram aprovados pela FDA (ZHOU *et al.*, 2022).

Em estudos médicos uma das grandes dificuldades de tratamento e diagnósticos de doenças que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) é a dificuldade de entrada neste sistema protegido pela barreira hematoencefálica (BHE) (CEÑA; JÁTIVA, 2018; TANG *et al.*, 2019; ZHOU *et al.*, 2022). Testes pré-clínicos de um sistema de NPs revestidas por membrana de células tumorais foram desenvolvidas para o diagnóstico e oferta de medicamento pós-resssecção cirúrgica de glioblastoma multiforme (GBM), um câncer cerebral agressivo e clinicamente incurável. As NPs conseguem atravessar a BHE e por reconhecimento de membrana das células tumorais, liberar agentes terapêuticos (LU *et al.*, 2022).

A estrutura micelar atua como sistema de entrega de fármacos e vem sendo utilizada para tratamento de úlceras orais recorrentes. Pelas características do epitélio oral, resultados de experimentos mostram alta eficiência no tratamento pelas características hidrofílicas e biocompatíveis da estrutura (HE Y, XU Z, QIU Z, ZHENG D, 2021).

Estudos de diversas possibilidades de abordagem terapêutica sinalizam possibilidades promissoras com nanoestruturas adaptadas. Em publicação recente a substância amiodarona foi objeto de estudo. Este fármaco é utilizado no tratamento de arritmia cardíaca que pode causar toxicidade aos pulmões. Em ensaios, NPs carregadas de amiodarona foram capazes, através de atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, de reduzirem a lesão pulmonar em comparação com a droga livre (MOTAWEA *et al.*, 2021).

Embora ensaios demonstrem que a ação de muitos fármacos é aprimorada quando adaptadas aos sistemas de entrega estruturados em NPs, com resultados que demonstram uma melhora na biodisponibilidade e efeitos colaterais minimizados destes fármacos, ainda não há

entendimento adequado sobre questões como toxicidade, metabolismo e depuração das NPs com relação a células e tecidos humanos sendo necessários estudos mais aprofundados para esclarecimento dessas questões (YETISGIN *et al.*, 2020).

## 14 POTENCIAL DA NANOTECNOLOGIA NA MALÁRIA

Trabalhos científicos atualizados demonstram através de diversas técnicas, o potencial da nanotecnologia empregada no tratamento de diversas doenças. Os sistemas nanoestruturados de entrega de fármacos já têm aplicações clínicas em tratamento de distúrbios imunológicos como alergia, câncer, diabetes arteriosclerose (CHARLIE-SILVA; FRACETO; DE MELO, 2018). Quando comparadas as versões livres e sistemas de entrega por NPs dos fármacos, nota-se uma expressiva melhora na farmacocinética e eficiência dos fármacos em NPs (ABDOLMALEKI *et al.*, 2021; AKPA *et al.*, 2020; BIOSCA *et al.*, 2021; CHARLIE-SILVA; FRACETO; DE MELO, 2018; VARELA-ARAMBURU *et al.*, 2020).

No caso da malária, questões importantes como os quadros de malária grave, redução dos níveis de toxicidade dos fármacos, interrupção da transmissão do *Plasmodium spp*, incremento do desempenho dos medicamentos e, principalmente, combate à multirresistência são objetos de importantes estudos utilizando nanotecnologia para o desenvolvimento de drogas antimaláricas (BARUAH *et al.*, 2017; ISLAN *et al.*, 2017; MANCONI *et al.*, 2019; NAJER *et al.*, 2018; NNAMANI *et al.*, 2021).

A utilização de NPs pode potencialmente solucionar o grave problema de multirresistência de *Plasmodium sp* a medicamentos utilizados por muito tempo nas regiões endêmicas, sendo possível administrar estes mesmos medicamentos em concentrações terapêuticas com conseqüente diminuição dos efeitos colaterais (BRITO-SOUSA *et al.*, 2019; ELMÍ *et al.*, 2022; KANNAN *et al.*, 2019; MARWAH *et al.*, 2020).

O direcionamento do fármaco com objetivo de levar o medicamento ao local exato de ação é uma estratégia de tratamento extremamente importante para o combate à malária. Várias barreiras precisam ser eliminadas para que o medicamento chegue ao parasita intracelular. A biodisponibilidade, concentração e eliminação das drogas são pontos importantes no sucesso do tratamento. Resultados demonstram que as NPs podem atuar neste direcionamento (KANNAN *et al.*, 2019; MARTÍ COMA-CROS *et al.*, 2019; METWALLY *et al.*, 2021; PANZARINI *et al.*, 2018; PESTEHCHIAN *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2021). A aplicação de sistemas de liberação de fármacos baseados em polímeros como carreadores de

medicamentos antimaláricos veio apresentar algumas soluções para questões importantes como aumento do efeito terapêutico dos antimaláricos convencionais com diminuição da resistência a esses antimaláricos e distribuição seletiva dos fármacos (ABAZARI *et al.*, 2020; RASHIDZADEH *et al.*, 2021).

Em específico, malária cerebral é considerada uma condição de extrema gravidade onde o paciente apresenta intenso quadro inflamatório e danos severos em diversos órgãos. Os medicamentos utilizados são, na maior parte, por via intravenosa. A concentração do medicamento e os efeitos colaterais são questões que dificultam o tratamento dos pacientes de malária cerebral. Estudos sugerem sistemas nano estruturados de entrega de fármacos como possibilidades viáveis de tratamento com antimaláricos de forma rápida e com menor prejuízo ao paciente pela menor dosagem de antimalárico minimizando os efeitos colaterais e com entrega direcionada dos fármacos às células infectadas pelo protozoário (AGBO *et al.*, 2021; GOLENSER *et al.*, 2020; UMEYOR *et al.*, 2019).

Diferentes estruturas de nanopartículas como sistemas de entregas de fármacos são estudadas e aprimoradas tecnicamente em diversos estudos buscando as melhores possibilidades de tratamento (ABAZARI *et al.*, 2020; DIAS *et al.*, 2020; NOSRATI *et al.*, 2018; RAMAZANI *et al.*, 2018).

Alguns trabalhos relatam as potencialidades da utilização de nanosistemas no tratamento da malária assim como suas limitações importantes. Esses estudos de forma unânime, sugerem maiores investigações a fim de esclarecer questões de biodisponibilidade, farmacocinética, vias de eliminação entre outros fatores que envolvem o emprego de NPs como nanosistemas de entrega de medicamentos (Quadro 6).

**Quadro 6 - Principais nanosistemas de drogas potenciais e limitações**

Nanosistemas	Potencial de aplicação	Limitação de aplicação	Referências
<b>Dendrímeros</b>	Presença de espaços internos para encapsular fármacos; parte externa com grupos funcionais para conjugação e direcionamento de agentes terapêuticos; baixo índice de	Alto custo; Possibilidade de perda da substância encapsulada	(APOLINÁRIO <i>et al.</i> , 2020; DIAS <i>et al.</i> , 2020; HU <i>et al.</i> , 2020; NOSRATI <i>et</i>

	polidispersão		<i>al.</i> , 2018; SAHOO <i>et al.</i> , 2020)
<b>Nanogéis</b>	Encapsular agentes terapêuticos na matriz do gel por difusão; Transportar e encapsular fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos; liberação sustentada de fármaco	Liberação rápida dos fármacos; vazamento de fármacos da estrutura	(DAWRE <i>et al.</i> , 2018; OWONUBI <i>et al.</i> , 2018; RASHIDZADE H <i>et al.</i> , 2021)
<b>Micelas</b>	Internalização de fármacos hidrofóbicos com proteção da degradação; Controle da taxa de liberação de fármacos; Diminuição de efeitos colaterais e citotoxicidade	Instabilidade da micela <i>in vivo</i> durante a circulação sanguínea devido à diluição; diminuição do tempo de meia vida; vazamento de fármacos da estrutura	(ISMAIL <i>et al.</i> , 2019; RAMAZANI <i>et al.</i> , 2018; RASHIDZADE H <i>et al.</i> , 2021)
<b>Conjugado de polímeros de drogas</b>	Entrega direta da droga ao local alvo; sensível ao pH do ambiente exposto para liberação de agente terapêutico	Pode causar hemólise	(NOSRATI <i>et al.</i> , 2018; RASHIDZADE H <i>et al.</i> , 2021)
<b>Lipossomas</b>	Capacidade de encapsular drogas hidrofóbicas e hidrofílicas; Evita degradação e promove a entrega de agente terapêutico ao local específico	Instabilidade estrutural; vazamento de fármacos da estrutura; opsonização	(APOLINÁRIO <i>et al.</i> , 2020; ISLAN <i>et al.</i> , 2017; RASHIDZADE H <i>et al.</i> , 2021)
<b>Nanopartículas</b>	Direcionamento do fármaco com objetivo de levar a molécula ao local exato de ação, incremento da biodisponibilidade,	Alto custo; toxicidade	(GUO <i>et al.</i> , 2021; KANNAN <i>et al.</i> , 2019; MANCONI <i>et al.</i> , 2019;

	concentração e eliminação das drogas		MARTÍ COMA-CROS <i>et al.</i> , 2019; PANZARINI <i>et al.</i> , 2018; PESTEHCHIA N <i>et al.</i> , 2020; YANG <i>et al.</i> , 2021)
--	--------------------------------------	--	---

Fonte: RASHIDZADEH *et al.*, 2021.

## 15 BIOCÓMPOSTOS NATURAIS VEGETAIS NANOESTRUTURADOS E TRATAMENTO DA MALÁRIA

O tratamento da malária possui um longo histórico com relação a agentes naturais. Os antimaláricos mais eficientes são de origem vegetal como quinino e seus derivados alcalóides (MOYO *et al.*, 2020; TAJUDDEEN; VAN HEERDEN, 2019). Há uma necessidade crescente de pesquisa envolvendo produtos naturais para o tratamento de malária com objetivo de controle da doença e tratamento contra parasitas resistentes aos medicamentos regularmente utilizados (MOYO *et al.*, 2020; MUBARAKI *et al.*, 2017).

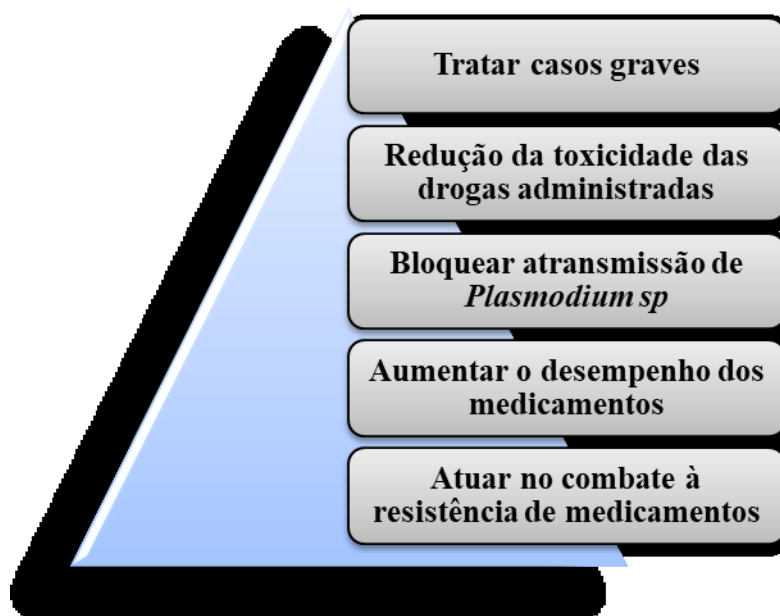
O estudo dos extratos naturais com atividades antimaláricas busca ação no metabolismo do parasito, inviabilizando sua transmissão e causando mínimo dano ao hospedeiro (DKHIL *et al.*, 2020). Para que o tratamento da malária com produtos naturais seja agilizado, são necessários experimentos pré-clínicos que forneçam dados confiáveis e que garantam a segurança e eficácia desses produtos (MOYO *et al.*, 2020).

As plantas utilizadas com mais frequência para estudos de tratamentos de diversas doenças, assim como testes em animais de laboratório, pertencem às famílias *Asteraceae*, *Fabaceae*, *Lamiaceae* e *Meliceae* com espécies conhecidas e frequentes em sistemas terapêuticos antigos como a medicina tradicional chinesa (DKHIL *et al.*, 2020). Devido às técnicas de extração e como em muitos casos, ocorre a maior concentração de substâncias ativas nessa parte do vegetal, em vários experimentos as folhas mais utilizadas. Em alguns vegetais, os rizomas são mais processados de acordo com a qualidade e concentração das substâncias ativas a serem pesquisadas (TONNY *et al.*, 2019).

O estudo das propriedades físico-químicas de nano partículas de utilização médica é um grande desafio para a aplicação. Esse estudo envolve a integração da atividade biológica celular, detalhes específicos de estrutura, composição, forma, capeamento e diâmetro dos nano sistemas (AVITABILE *et al.*, 2020; NAJER *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de NPs por síntese verde é relativamente nova e vem crescendo em número de estudos seja para utilização em medicamentos como sistemas de entrega de drogas, como na área diagnóstica com composição natural amigável ao meio ambiente por ser biodegradável e utilizando as propriedades farmacológicas dos sistemas biológicos contra a resistência medicamentosa (Figura 10) (PATRA *et al.*, 2018; RIAZ *et al.*, 2018).

**Figura 10 - Objetos de estudo da nanotecnologia na malária**



Fonte: Adaptado de (NAJER *et al.*, 2018)

Compostos bioativos extraídos de plantas são isolados e utilizados há bastante tempo como fitoterápicos na medicina chinesa e Ayurveda com excelentes resultados (BATIHA *et al.*, 2020; RIAZ *et al.*, 2018). As propriedades de algumas substâncias a seguir são bem documentadas.

## 15.1 Quinino

Quinina ou quinino (QN) e seus derivados alcalóides Chinchonina, Quinidina e Chinchonidina são extraídos da casca da árvore *Cinchona calisaya*, presente em florestas tropicais da América do Sul, utilizada por índios para febres recorrentes e importada para a Europa em meados do século XVII (EYAL, 2018). Na segunda guerra mundial, o QN era o único antimalárico utilizado. A utilização de quinina e seus derivados diminuíram com o tempo devido alta toxicidade e efeitos adversos como hipotensão, arritmia cardíaca, diarreia, trombocitopenia, anemia hemolítica e reações sistêmicas severas imuno mediadas (EYAL, 2018; GEORGE JN, MORTON JM, LILES NW, 2017).

Apesar da alta toxicidade, o QN ainda é utilizado como antimalárico em países com poucos recursos, como opção de tratamento para gestantes e casos de resistência à cloroquina (EYAL, 2018; MOHAMMADI *et al.*, 2020).

O estudo de configuração de cargas da superfície de NPs tem como objetivo aperfeiçoar o desempenho dessas estruturas *in vivo*. Testes laboratoriais com NPs aniônicas foram realizados para conduzir QN aos eritrócitos infectados protegendo a molécula contra a luz UV, resultando na melhora do coeficiente de partição de desse fármaco em eritrócitos infectados por *P. berguei in vitro* e no aumento do tempo de meia-vida plasmático de QN nos animais infectados por *P. berguei*. Esses e outros resultados do estudo indicam o potencial da superfície de NPs para a melhora na eficácia antimalárica dos medicamentos de superfície positiva. A arquitetura das NPs pode ter afetado os íons das membranas dos glóbulos vermelhos infectados e a toxicologia do preparado. Mais estudos são necessários para esclarecer esses pontos (GOMES *et al.*, 2018; MICHELS *et al.*, 2019).

A utilização de quinina em países da América central ainda é frequente em forma de chás preparados a partir de folhas, com concentrações inferiores do que os extratos produzidos a partir do caule da planta, também utilizado como antimalárico. É um composto bioativo acessível, e popular para várias doenças, porém com fortes efeitos colaterais. No tratamento da malária foi ampla e intensamente utilizado por muito tempo. Ainda é empregado na forma sintética livre apesar dos registros de resistência de *Plasmodium spp.* Utilizar NPs para o tratamento de malária com quinino poderia não solucionar todas as questões necessárias, mas viabilizar a administração do composto e diminuir o impacto dos efeitos adversos. Porém, pode elevar o custo do tratamento e restringir o mesmo a um grupo



específico de pacientes, não contemplando o grande grupo de pessoas infectadas. Os artigos avaliados neste trabalho sugerem maiores estudos sobre questões de toxicidade das NPs.

## 15.2 Curcumina (Curcuminóides)

A Curcumina é um composto bioativo extraído do rizoma de *Curcuma aromática* (selvagem), *Curcuma longa*, ou de vegetais do gênero *Curcuma spp.* De origem indiana também é conhecida como cúrcuma e açafrão-da-terra, apresenta baixa toxicidade e várias atividades farmacológicas, atuando como anti-inflamatório, quimioterápico, antioxidante e antiparasitário, com atividades químicas importantes tanto em cultura de células como em estudos de tratamento em modelos animais (KLINGER; MITTAL, 2016). A utilização de curcumina de forma terapêutica e profilática em camundongos infectados por *P. berguei* diminuiu o desenvolvimento do parasita na fase eritrocitária além de aumentar a sobrevivência dos animais infectados sugerindo uma boa atividade antimalárica da curcumina. A respeito do sistema imune, foi observada a diminuição de níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF) sérico e o interferon gama (IFN $\gamma$ ), e o aumento de citocinas anti-inflamatória, como as interleucinas (IL), IL-10 e IL-4. O estudo demonstra que a ação antimalárica é mediada pela inibição da enzima glicogênio sintetase quinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) (ALI *et al.*, 2017).

Utilizar NPs para associar as qualidades antimaláricas de QN e curcumina foi uma interessante estratégia desse estudo. Onde desenvolveram NPs catiônicas e aniônicas contendo QN no núcleo composto por óleo de cúrcuma (CO) viabilizando a utilização dos dois compostos. Posteriormente avaliaram as características físico-químicas, a foto estabilidade de QN e eficácia *in vivo* demonstrando que a nano encapsulação melhorou a eficácia do QN e do óleo de cúrcuma co-encapsulados, independentemente da estrutura e da carga superficial (GOMES *et al.*, 2018).

Os curcuminóides são polifenóis com ações importantes comprovadas como moduladores das vias anti-inflamatórias e antioxidantes, assim como o aumento da expressão gênica de proteínas que estimulam a síntese de glutathiona, e várias vias metabólicas positivas para o tratamento de doenças diversas. É um composto bioativo conhecido, amplamente utilizado e acessível. A utilização de NPs como veículos para os curcuminóides pode ser uma boa estratégia como tratamento na malária ou como complemento auxiliando na redução do

quadro inflamatório. Porém os estudos analisados também sugerem maior pesquisa para entendimento da ação das NPs no organismo humano.

### 15.3 *Indigofera oblongifolia*

*Indigofera oblongifolia* é uma planta da família Fabaceae encontrada na África e na Ásia, com propriedades anti-inflamatórias e analgésicas utilizada para doenças febris, tendo em sua composição antocianinas, polifenóis, flavonóides e ácidos orgânicos (ABDEL MONEIM, 2016). O extrato vegetal das folhas de *Indigofera oblongifolia* (IOLE) em nanopartículas de prata (AgNPs) utilizado em experimento *in vitro* revelou ter importante ação antimalárica e hepatoprotetora (ABDEL MONEIM, 2016; L-QURASHAY *et al.*, 2020).

Atividade antimalárica do extrato de IOLE é demonstrada em experimentos em camundongos infectados com *P. chabaudi*, o qual eleva os níveis de antioxidantes hepáticos (catalase e glutatona), reduz os níveis de estresse oxidativo hepático (espécies reativas de oxigênio (ROS) e óxido nítrico (NO)). IOLE atua como regulador de funções de alguns genes envolvidos na resposta imunológica, como genes que codificam citocinas (TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL-6, IFN $\gamma$ ) e genes apoptóticos (caspase 3, Bax). Essa regulação exercida por IOLE possui efeitos protetores do fígado (principal órgão com atividade do protozoário) de lesões causadas por *P. chabaudi*, através de ações antioxidantes e anti-inflamatórias (DKHIL *et al.*, 2020; DKHIL; AL-SHAEBI; AL-QURASHY, 2019; SANI-KAST *et al.*, 2017).

Estudos com IOLE demonstram as atividades positivas dos compostos bioativos. Apesar da atividade antimalárica importante, a associação de um vegetal de distribuição regional com AgNPs pode dificultar o preparo em larga escala principalmente pelo alto custo de AgNPs, além de falta de estudos mais aprofundados nas questões de biodisponibilidade e toxicidade das NPs.

### 15.4 *Eclipta prostrata*

*Eclipta prostrata* (Família *Asteraceae*) é uma planta herbácea encontrada em regiões tropicais e subtropicais da África, Américas do sul e central e Ásia. Tradicionalmente

utilizada para tratamento de dermatites e vários problemas hepáticos e gastrointestinais. Apresenta muitos compostos bioativos como compostos fenólicos, terpenos, alcalóides, ácidos fenólicos, saponinas, flavonóides, esteroides, derivados de tiofeno entre outros (TIMALSINA; DEVKOTA, 2021).

O elemento químico Paládio (Pd), um metal de transição, em formulação de nano partículas possui propriedade catalítica e de alta afinidade com hidrogênio. Na forma de Acetato de Paládio [Pd (OAc)<sub>2</sub>], conjugado com extrato aquoso de folhas de *Eclipta prostrata*, nanopartículas de Paládio (PdNPs) demonstram importante atividade antimalárica (RAJAKUMAR et al., 2015). No extrato de *Eclipta prostrata* encontram-se grupos funcionais como terpenoides, flavonoides e proteínas que são adsorvidos nas superfícies das NPs influenciando na estabilização e síntese de PdNPs em meio aquoso (BARUAH et al., 2017; KUPPUSAMY et al., 2016).

A utilização de PdNPs em associação com extrato de *Eclipta prostrata*, apesar de apresentar em estudo resultados antimaláricos, se mostra pouco viável para uma utilização em larga escala e como proposta de tratamento da malária já que Pd é um elemento químico classificado no grupo da platina frequentemente associado a esta, raro na natureza e com desenvolvimento sintético de alto custo. Da mesma forma, as AgNPs também apresentam alto custo de produção e dados insuficientes para a aplicação em tratamento da malária em seres humanos.

## 15.5 Eugenol

Eugenol é um composto presente em várias plantas medicinais como *Cinnamomum verum* (canela) (Família *Lauraceae*), *Eugenia caryophyllata* (cravo-da-índia) (Família *Myrtaceae*), *Myristica fragrans* (noz-moscada) (Família *Myristicaceae*), *Ocimum gratissimum* (manjerição africano)/*Ocimum tenuiflorum* (manjerição sagrado) (Família *Lamiaceae*), *Origanum vulgare* (Orégano) (Família *Lamiaceae*) de fácil extração, e apresenta derivados potentes que exercem várias atividades farmacológicas anti-inflamatórias, cardiovasculares, hepatoprotetoras, antibacterianas, antioxidantes, analgésicas e anestésicas descritas e conhecidas (PRAMOD; ANSARI; ALI, 2010; RAI et al., 2017).

Estudo recente relata que eugenol, seu isômero isoeugenol e seus derivados benzoxazina, 1-3 benzoxazina são encontrados em altas concentrações na forma de óleos essenciais e possuem atividade antimalárica contra *P. falciparum* intra-eritrocítico por meio

da ruptura de homeostase do sódio do parasita intra-eritrocítico após tratamento com essas substâncias (RAI *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2018). Estudos distintos sugerem um efeito sinérgico da utilização de nano folhas de óxido de grafeno (GO) com composto derivado de 1,3-benzoxazina em experimento com *P. falciparum*, cepa 3D7 em estágio de trofozoíto tardio. Foi registrada uma melhora de quase 36 vezes no valor de EC50 após a adição de GO, sugerindo um aumento de potência da ação de 1,3-benzoxazina (KENRY *et al.*, 2017; PRAMOD; ANSARI; ALI, 2010; RAI *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2018).

Eugenol/iso Eugenol e derivados são compostos bioativos com vasta aplicação medicinal, extraídos de vegetais de ampla distribuição e com atividades farmacológicas bem estabelecidas. A utilização de GOs como veículo de entrega destes compostos no tratamento da malária esbarra, mais uma vez, na necessidade de mais estudos que avaliem a biocompatibilidade, toxicidade e que possibilitem a utilização desta estrutura em seres humanos.

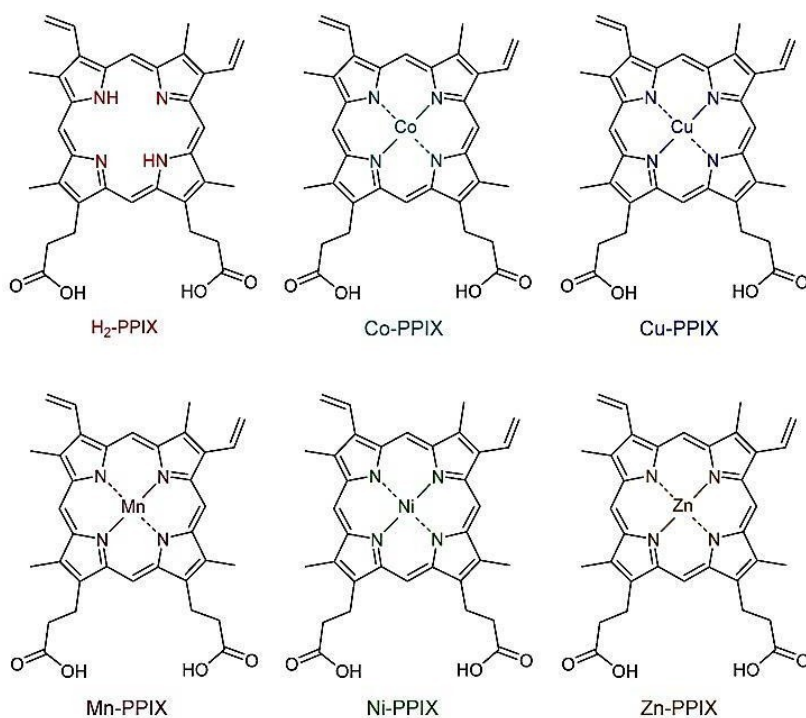
## 15.6 Porfirina

Porfirina pode ser encontrada na natureza em diversos tipos de clorofilas e seres vivos que tenham a fração heme em sua estrutura. É um composto macro cíclico, aromático formado por vinte átomos de carbono e quatro átomos de nitrogênio em uma estrutura formada por quatro anéis pirrólicos. Porfirinas são essenciais para a vida, pois exercem funções importantes na fisiologia vegetal e animal. Hemes são importantes componentes de transportadores e biocatalisadores de oxigênio no sangue. As clorofilas exercem principal papel na fotossíntese na captação de luz e sistemas de separação e reação de cargas (HIROTO; MIYAKE; SHINOKUBO, 2017).

Em testes contra *P. falciparum*, autores utilizam a semelhança estrutural das porfirinas com a hematina. Quando os glóbulos vermelhos são infectados, o parasita utiliza a hemoglobina como alimento e gera protoporfirina-IX (hematina), um subproduto tóxico para o parasita. A produção de hemozoína visa neutralizar essa ação tóxica. A prevenção da formação de ligações Fe (III)-propionato e hematina são fundamentais para inibir a formação de cristais de hemozoína, diminuindo o processo de desintoxicação da reação (DEDA *et al.*, 2020; KAPISHNIKOV *et al.*, 2021; TEKWANI; WALKER, 2005).

Experimento com protoporfirina IX acrescida de átomos metálicos (PPIX), PPIX Fe (III), PPIX Zn (II), PPIX Ni (II), PPIX Cu (II) e PPIX Co (III) teve como objetivo aumentar a solubilidade da fração Heme e ajustar o direcionamento do local correto da reação. Estes conjuntos foram então incorporados em NCs estruturadas em polímero de atelocolágeno para testar ação antimalárica em cultura de eritrócitos infectados com *P. falciparum*. Os resultados revelaram que todas as nanoformulações com PPIX tiveram ação antimalárica mais eficiente do que as porfirinas livres e a redução do crescimento de cristais de hemozoína, visto que as NCs poliméricas possibilitaram a entrada das porfirinas metálicas nos eritrócitos infectados e nos vacúolos alimentares do parasita reduzindo a formação dos cristais de hemozoína sendo estas estruturas fundamentais para um resultado positivo (Figura 11) (ALVES *et al.*, 2015; DEDA *et al.*, 2020).

**Figura 11 - Estruturas moleculares da protoporfirina IX e derivados metalados encapsulados testados contra *P. falciparum***



Fonte: Adaptado de DEDA *et al.*, 2020

Os átomos metálicos PPIX acrescidos em protoporfirina IX, comportam-se como compostos com capacidade de ligação aos nitrogênios da estrutura e de ligação a mais grupos químicos, ação importante e interessante com possibilidade de agregar compostos bioativos ao anel da porfirina. Apesar dos estudos *in vitro* e *in vivo* apontarem sucesso ao demonstrarem

atividade antimalárica, os resultados são insuficientes para a utilização dessas estruturas por seres humanos para fins de tratamento da malária e os artigos sugerem aprofundamento nos estudos. A utilização de íons metálicos em NPs eleva o custo inviabilizando a produção em larga escala.

## 15.7 Artemisinina

Artemisinina ou artemisina é um composto bioativo extraído da planta *Artemisia annua* (Família *Asteraceae*) de origem chinesa, também conhecida por absinto doce e utilizada há muitos anos no tratamento da malária, sendo eficaz em diferentes formas do parasita (WANG *et al.*, 2017).

O gênero *Artemisia* é um dos mais diversificados e de grande distribuição geográfica com mais de 500 espécies descritas com destaque para *Artemisia absinthium* tradicional composto vegetal presente nas terapias da medicina chinesa, japonesa e do oriente médio com atividades farmacológicas importantes como antimicrobiana, anti-inflamatória, antipirética, antioxidante, imunomodulatória, hepatoprotetora, hipoglicêmica, e muitas outras já descritas na literatura (AHAMAD; MIR; AMIN, 2019; AVITABILE *et al.*, 2020; BATIHA *et al.*, 2020).

Efeitos antimaláricos de Artemisina e seus derivados (artemisinina, artemether, artesunato) são relatados como fitoquímicos que reduziram efeitos inflamatórios *in vitro* e *in vivo*, com potentes efeitos imunomodulatórios e anti-inflamatórios (AN *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2017). A grande atividade anti-inflamatória da artemisina se deve a capacidade de inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6 bloqueando as cascatas de sinalização NF- $\kappa$ B e proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). No mesmo estudo, foi comprovado que a artemisinina potencializou a apoptose induzida por TNF $\alpha$  (WANG *et al.*, 2017).

Os tratamentos de primeira e segunda linha recomendados pela OMS para malária por *P. falciparum* não complicada e *P. vivax* resistente à cloroquina são ACTs. Esta terapia consiste em combinar um derivado de artemisinina com um fármaco parceiro. O composto de artemisinina tem a função de reduzir a biomassa do parasita (número de parasitas durante os primeiros 3 dias de tratamento), enquanto o parceiro fármaco atua eliminando os parasitas restantes (cura) (WHO, 2021b).

Artemisinina é utilizada em quadros graves de malária por sua forma de ação potente e rápida reduzindo a carga parasitária em até 10.000 vezes no ciclo eritrocítico de multiplicação de 48 horas. Todos os estágios sanguíneos do parasita são sensíveis a ART (ISMAIL *et al.*, 2016; KLONIS *et al.*, 2013; TALMAN *et al.*, 2019). Os derivados da ART são endoperóxidos sesquiterpênicos que quando clivados produzem radicais livres que alquilam muitas proteínas parasitárias (PUTTAPPA *et al.*, 2019; TALMAN *et al.*, 2019).

O atraso na eliminação de parasitas da corrente sanguínea após tratamento com ACTs sugere resistência a artemisinina. Em pacientes que estão infectados com cepas de parasitas resistentes à artemisinina, no prazo de três dias a eliminação é menos eficaz. Mutações no domínio da hélice de uma proteína do parasita, chamada *Kelch 13* (K13), mostraram estar associadas ao atraso na eliminação do parasita *in vitro* e *in vivo* (CAPELA; MOREIRA; LOPES, 2019; PHILLIPS *et al.*, 2017).

A utilização AgNPs para viabilizar a entrega direcionada de artemisinina e seus derivados pode solucionar as questões de solubilidade, toxicidade e biodisponibilidade garantindo aderência ao tratamento (RAMAZANI *et al.*, 2018). Estudo sobre as propriedades antibacterianas AgNPs relatam aspectos importantes de sua atividade, que podem estar relacionados à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) promovendo os mecanismos de morte celular, especialmente através de vias apoptóticas mitocondriais, causando danos extensos à membrana celular do parasita e desativação enzimática via ligação de prata (RAWAL; SINGH; AMIJI, 2019).

Encapsular ART em NPs é um avanço a fim de superar a baixa solubilidade de ART em água e utilizar sua característica lipofílica (ALVEN; ADERIBIGBE, 2020). Micelas PCL-PEG-PCL foram preparadas e carregadas com ART para estudo. Foi observado que estas micelas foram adequadas para a entrega de ART aos eritrócitos infectados por *P. berguuei in vivo* (RAMAZANI *et al.*, 2018).

Artemeter, derivado da artemisinina, é conhecido por ser muito utilizado no manejo da malária grave com risco de morte devido à sua ação rápida e potente em várias formas eritrocitárias do parasita (BOATENG-MARFO *et al.*, 2021; ISMAIL *et al.*, 2016; TALMAN *et al.*, 2019).

O estudo com NPs de proteína zeína carregadas com artemeter foi elaborado considerando propriedades físico-químicas e farmacológicas para administração intravenosa, sendo uma via de administração necessária em casos graves de malária. As NPs de zeína artemeter demonstraram um resultado de encapsulamento eficiente, boa estabilidade estrutural oferecendo liberação prolongada *in vitro*. Foi observado que o encapsulamento

zeína/artemeter suprimiu de forma significativa o processo de hemólise que ocorre frequentemente na terapia antimalárica com artemisinina sendo um dos efeitos colaterais do tratamento (BOATENG-MARFO *et al.*, 2021).

Vantagens como biodisponibilidade de medicamentos, o aumento de solubilidade em água e dosagens que superam a resistência ao fármaco reduzindo sua toxicidade são benefícios importantes para a terapêutica antimalárica. Porém, alguns efeitos adversos foram observados como carregamento de drogas abaixo do desejável, toxicidade alterada pela forma de preparação. O custo elevado na construção da estrutura é um fator que limita o preparo de NPs em larga escala (MHLWATIKA; ADERIBIGBE, 2018). A maior parte das pesquisas relatadas, que abordam o emprego de nanotecnologias na terapêutica antimalárica, são ensaios laboratoriais havendo a necessidade de maior compreensão dos mecanismos de ação desses sistemas e sua interação com as células e metabolismo humano para que esses sistemas sejam aplicados em ensaios clínicos (MHLWATIKA; ADERIBIGBE, 2018; MITCHELL *et al.*, 2021).

Sendo Artemisinina e seus derivados potentes antimaláricos já utilizados em larga escala no tratamento da malária seria importante viabilizar sistemas mais inteligentes e eficazes na entrega da droga de forma a mitigar suas limitações de biodisponibilidade toxicidade / resistência. Tendo o conhecimento de como artemisinina e seus derivados atuam os mais diversos cenários de tratamento, seria o emprego de NPs uma ação para reforçar o combate à malária já com compostos aplicados no tratamento. Nos ensaios avaliados, é possível verificar a carência de ensaios pré-clínicos / clínicos para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos e metabólicos associando artemisinina e NPs. Sugestões de aprofundamento nos estudos a fim de estabelecer parâmetros para aplicação de ART em NPs ocorrem nos artigos analisados. Tais questões são contraditórias já que, artemisinina e seus derivados são compostos com significativa quantidade de estudos e mais utilizados na forma livre no tratamento da malária.

### **15.8 *Salvia officinalis***

*Salvia officinalis* (Família *Lamiaceae*) é uma planta utilizada com frequência na culinária. A partir do extrato das folhas, são obtidos compostos bioativos como flavonóides, flavonas, taninos, triterpenos e diterpenos que apresentam efeitos terapêuticos com



propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e redutores da glicemia (GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017; UȚĂ G, MANOLESCU DȘ, 2021).

Síntese de AgNPs com extratos vegetais é considerada adequada com relação ao meio ambiente e ecologicamente correto, com utilização segura das propriedades redutoras e anti-inflamatórias do extrato, sendo partículas muito estáveis (EALIAS; SARAVANAKUMAR, 2017; RAFIQUE *et al.*, 2017).

A infecção por parasitas da malária desencadeiam ação do fator nuclear Kappa Beta (NF- $\kappa$ B), importante na imunidade ativando genes pró-inflamatórios que codificam citocinas como TNF- $\alpha$ , COX-2, IL-1 $\beta$  e IL-6 e o desenvolvimento de espécies reativas de oxigênio (ROS) que promovem danos à células e tecidos (DKHIL; AL-QURAIHY; MONEIM, 2018).

Estudo indica que a utilização de AgNPs biosintetizadas com extrato de folhas de *Salvia officinalis* pode ser um promissor agente de terapia da malária ao regular a ação negativa das citocinas inflamatórias através de ação anti-inflamatória, diminuindo a ação de ROS e o dano celular (GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017; METWALLY *et al.*, 2021).

A farta disponibilidade de *Salvia officinalis* sendo um vegetal de fácil cultivo e ampla distribuição geográfica pode tornar sua utilização como composto bioativo no tratamento da malária viável. Os estudos pesquisados relatam a utilização de AgNPs que apesar de apresentarem características biodegradáveis, são de alto custo de produção.

### **15.9 *Rhazya stricta***

*Rhazya stricta* (Família *Apocynaceae*) é uma planta arbustiva encontrada no sudoeste da Ásia e países do oriente médio, considerada uma planta de extremo valor terapêutico utilizada na medicina indígena e nas áreas rurais na forma de extrato amargo no tratamento de ampla variedade de doenças como diabetes do tipo 2, doenças reumáticas, sífilis, distúrbios inflamatórios e parasitoses (BHADANE *et al.*, 2018; BUKHARI; AL-OTAIBI; IBHRAHIM, 2017). Vários estudos relatam grande diversidade de compostos fitoquímicos extraídos de diversas partes do vegetal como taninos, alcalóides, flavonóides, polifenóis, saponinas além de vários metais como ferro, cálcio, cromo, níquel, potássio, sódio e cobre (BIBI *et al.*, 2021; MAHMOOD *et al.*, 2020).

Experimentos com fitoquímicos extraídos de *Rhazya stricta* demonstram entre outras atividades farmacológicas, importantes atividades antioxidantes diminuindo peroxidação lipídica, aumentando concentração de glutathione, ação expressiva na eliminação de ROS com sequestro de radicais livres (ALI *et al.*, 2000; IQBAL *et al.*, 2006; MAHMOOD *et al.*, 2020).

As nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs) são consideradas seguras e ecologicamente corretas em seu processo de síntese (BORDBAR; NEGAHDAR; NASROLLAHZADEH, 2018; ROSI; MIRKIN, 2005). ZnONPs são biocompatíveis e amplamente utilizadas na área biomédica por apresentarem atividades antifúngicas, antibactericida e antiplasmódica, sendo sua síntese agregada às atividades farmacológicas de *Rhazya stricta* uma forma positiva para o tratamento da malária pelas questões financeiras favoráveis para sua produção e atividade antiplasmódica (NAJOOM *et al.*, 2021).

Tanto *Rhazya stricta* como *Salvia officinalis* são plantas aplicadas em medicinas tradicionais orientais e apresentam compostos bioativos semelhantes e frequentes em outros vegetais utilizados como fitoterápicos. O desenvolvimento dos vegetais, obtenção de extratos e óleos essenciais são técnicas de baixa ou média complexidade já estabelecidas e praticadas para várias finalidades como cosméticas, alimentares e terapêuticas. O observado nesta pesquisa é que, apesar dos avanços tecnológicos, químicos e físicos aplicados na construção de nanoestruturas e sistemas de entrega por NPCs, ainda existem grandes lacunas nas informações sobre a interação biológica com o organismo humano e com o meio ambiente. Os artigos sugerem estudos mais aprofundados.

Os estudos com extratos vegetais investigam a atividade desses extratos e a capacidade de redução dos íons metálicos em vários órgãos e tecidos afastados do local de penetração de íons assim como superficialmente características que conferem propriedades importantes para a utilização em fármacos (Quadro7) (MAKAROV *et al.*, 2014; NASROLLAHZADEH *et al.*, 2020).

Quadro 7- Extratos naturais vegetais e ações antimaláricas

Planta (Espécie)	Parte do vegetal utilizada	Composto extraído	Tipo de nanopartícula	Ação antimalárica	Referências
<i>Cúrcuma aromática/ Cúrcuma longa</i>	Rizoma	Curcumina (curcuminóides)	NPs catiônica/ aniônica	Inibição de NFK $\beta$ e GSK3 $\beta$ ↑ TNF $\alpha$ /IFN $\gamma$ ↓ IL-10/IL-4	(KLINGER; MITTAL, 2016) (ALI <i>et al.</i> , 2017) (BIOSCA <i>et al.</i> , 2019; MANCONI <i>et al.</i> , 2019)
<i>Cinchona calisaya</i>	Casca/ tronco	Quinino	NPs catiônica/ aniônica/ $\epsilon$ -caprolactona(P CL) Triglicerídeo capripilico	Elimina Esquizontes/ gametócitos Impede conversão de heme em hemozoína	(EYAL, 2018; MOHAMMAD I <i>et al.</i> , 2020)
<i>Indigofera oblongifolia</i>	Folhas	IOLE Antocianidinas Glucosinolatos Flavonas Poliaminas Flavonóis Fitoesteróis Ac. Vanílico Alcalóides	AgNPs	Inibição de NFK $\beta$ ↓ TNF $\alpha$ /IFN $\gamma$	(ABDEL MONEIM, 2016; DKHIL <i>et al.</i> , 2020; DKHIL; AL-SHAEBI; AL-QURAI SHY, 2019)

<i>Eclipta prostrata</i>	Folhas	Fenóis/ Flavonóides Extrato metanólico/ Aquoso	PdNPs	Elimina esquizontes	(BARUAH <i>et al.</i> , 2017; KHAN <i>et al.</i> , 2022; KUPPUSAMY <i>et al.</i> , 2016)
<i>Eugenol</i> ( <i>Cinnamomum</i> <i>verum</i> ; <i>Eugenia</i> <i>caryophyllata</i> ; <i>Myristica</i> <i>fragrans</i> ; <i>Ocimum</i> <i>gratissimum</i> ; <i>Origanum</i> <i>vulgare</i> )	Folhas/ Casca (óleos essenciais)	Eugenol, Isoeugenol e derivados (1,3- benzoxazina)	Nano folhas de óxido de grafeno (GO), lipossomas, nanopartículas metálicas	Altera níveis de Na + despolarização mitocondrial em <i>Plasmodium</i> <i>falciparum</i> intraeritrocítico	(DAWRE <i>et al.</i> , 2018; KENRY <i>et al.</i> , 2017) (SHARMA <i>et al.</i> , 2018)(RAI <i>et al.</i> , 2017)
Porfirina	Clorofilas/ heme	Porfirina	Nanopartículas poliméricas	Inibe formação cristais de hemozoína	(ALVES <i>et al.</i> , 2015; DEDA <i>et al.</i> , 2020)

<p><i>Artemisia annua</i> (<i>A. absinto</i>, <i>A. Afra</i>, <i>A. herba-alba</i>, <i>A. sieberi</i>)</p>	<p>Folhas</p>	<p>artemisinina/ artemether/ artesanato flavonóides/terp enos</p>	<p>NPs de Zeína  micelas PCL/PEG/PCL AgNPs lipossomas EPC-CHOL</p>	<p>Inibe NFK<math>\beta</math>/TLRs <math>\uparrow</math> IL-10 alquilação de hemina inibição da formação de hemozoína  Alquilação de proteínas do parasita alteração da atividade mitocondrial</p>	<p>(AVITABILE <i>et al.</i>, 2020; MESHNICK <i>et al.</i>, 2003; PAM <i>et al.</i>, 2017; PUTTAPPA <i>et al.</i>, 2019; ROBERT <i>et al.</i>, 2002; WANG <i>et al.</i>, 2015)J.An (2017) (KANNAN <i>et al.</i>, 2019)</p>
<p><i>Salvia officinalis</i></p>	<p>Folhas</p>	<p>fenóis flavonóides</p>	<p>AgNPs</p>	<p>Diminuição transcrição de NF-<math>\kappa</math>B redução de fosforilação de I<math>\kappa</math>B<math>\alpha</math> modula ROS</p>	<p>(METWALLY <i>et al.</i>, 2021)</p>
<p><i>Rhazya stricta</i></p>	<p>Folhas/ cascas/ rizoma</p>	<p>alcalóides/ flavonóides/ polifenóis/ saponinas</p>	<p>ZnONPs</p>	<p><math>\downarrow</math> Peroxi- dação lipídica/ antioxidante/ ROS  <math>\uparrow</math> Glutaciona</p>	<p>(BORDBAR; NEGAHDAR; NASROLLAH ZADEH, 2018; NAJOOM <i>et al.</i>, 2021; ROSI; MIRKIN, 2005)</p>

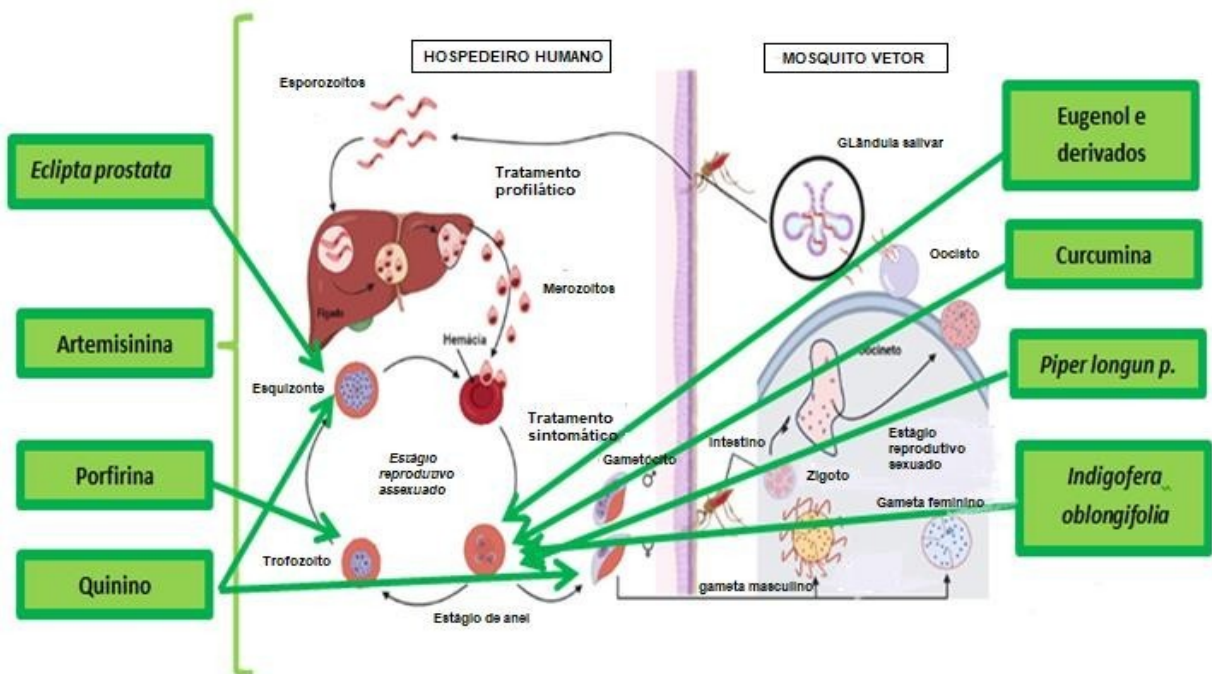
Fonte: Autoria própria

Os compostos bioativos naturais vegetais podem agregar as características positivas ao tratamento da malária quando associados a sistemas de entrega de fármacos nano estruturados

merecendo estudos mais direcionados em busca de padronização de técnicas de testes de biocompatibilidade e toxicidade (EALIAS; SARAVANAKUMAR, 2017; KHAN *et al.*, 2022; KOJOM FOKO *et al.*, 2019; OWONUBI *et al.*, 2018).

Compostos bioativos citados em estudos pré-clínicos nessa revisão apresentam ação antimalárica em associação a NPs (Figura 12).

**Figura 12** Ciclo *Plasmodium spp* e alguns bioativos naturais vegetais usados em estudos do tratamento da malária



Fonte: Adaptado de (PHILLIPS *et al.*, 2017). Imagem criada em BioRender.com

## 16 LIMITAÇÕES DA NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA

É evidente que o uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de novos fármacos no combate à malária tem enorme potencial, embora existam algumas limitações. Apesar da utilização dos sistemas de liberação de nanofármacos demonstrar vantagens importantes, fatores como alto custo de preparação, interação com estruturas biológicas, dificuldade de produção em larga escala dependendo do método de desenvolvimento, indefinição de via de

administração apropriada e falha na reprodutibilidade terapêutica, parece não estimular os pesquisadores a levar a pesquisa pré-clínica para aplicação clínica da nanotecnologia no tratamento da malária (ABAZARI *et al.*, 2020; NEVES BORGHETI-CARDOSO *et al.*, 2020; RASHIDZADEH *et al.*, 2021).

O custo de produção de nano sistemas é uma grande preocupação para sua utilização em tratamento de doenças como a malária. Para este fim, é necessária a produção de nano fármacos em grande escala a fim de atingir todas as regiões endêmicas de malária. Questões financeiras, logísticas, políticas e particulares de cada região devem ser consideradas (FENG *et al.*, 2019; GUO *et al.*, 2021; RISTROPH *et al.*, 2019).

A maior parte da população acometida pela malária se concentra em países pobres, com baixos recursos investidos em saúde e sistema de atendimento médico precário. Este panorama de escassez de recursos parece não incentivar o interesse de indústrias no desenvolvimento de novos medicamentos em larga escala, pelo baixo retorno financeiro (NEVES BORGHETI-CARDOSO *et al.*, 2020; NOSRATI *et al.*, 2018; RASHIDZADEH *et al.*, 2021; RISTROPH *et al.*, 2019; VOLPE-ZANUTTO *et al.*, 2021).

Apesar do considerável volume de estudos da nanotecnologia aplicada no tratamento da malária, é possível perceber um diferencial entre a quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos. Estudos pré-clínicos e clínicos que empregam nanopartículas em outras doenças como o câncer, tumores e Alzheimer apresentam resultados mais expressivos, e muitas vezes envolvendo nanomedicina teranóstica (ABDOLMALEKI *et al.*, 2021; CALDERÓ *et al.*, 2017; GANDHI *et al.*, 2020).

O estudo da relação entre NPS e matéria orgânica dissolvida em meio aquoso, tem sido tema de revisões científicas pela importância da avaliação do destino ambiental das nano partículas. A matéria orgânica dissolvida no ambiente aquoso influencia o comportamento de NPS no ambiente e é um tema ainda pouco estudado, porém de extrema relevância (NAVRATILOVA *et al.*, 2015; SANI-KAST *et al.*, 2017).

## 17 CONCLUSÃO

Apesar de significativa quantidade de estudos na área de nanotecnologia para o tratamento da malária, os resultados não contemplam com informações para aplicação imediata no tratamento da doença.

Os estudos apresentam uma grande diversidade de técnicas para obtenção de nanopartículas tornando difícil a análise de resultados efetivos. A padronização de metodologias poderia ser uma boa alternativa para uma melhor aplicação dos resultados. A separação por classes de NPs e o emprego de técnicas para cada grupo pode ser um facilitador na avaliação dos resultados.

Segundo o estudo de revisão realizado, o conjunto de estudos analisados apontam dados positivos e promissores na aplicação de nanosistemas com compostos bioativos vegetais indicando atividades anti-inflamatórias e, antiplasmódicas desejáveis no tratamento da malária. Por exemplo, nanopartículas metálicas são frequentes nos estudos com compostos bioativos vegetais ou biológicos de forma ampla, apresentando resultados promissores em testes *in vitro* e *in vivo*, porém com limitações toxicológicas e de alto custo.

Quando comparadas, as versões livres e nano encapsuladas dos fármacos na maioria dos estudos avaliados, há um melhor desempenho na farmacocinética e eficiência dos fármacos nanoencapsulados. Todos os estudos analisados evidenciam o potencial das NPs como antimaláricos, mas sugerem a necessidade de aprofundamento no tema.

As pesquisas para tratamento da malária com nanotecnologia não apresentam o mesmo volume de resultados com relação à utilização dessa mesma nanotecnologia para tratamento de outras doenças como câncer e doenças do sistema nervoso central, seja na medicina teranóstica, seja na produção de novos medicamentos. Este fato parece estar relacionado a limitações de produção em larga escala, alto custo de produção, falta de dados sobre metabolismo, toxicidade das NPs e, possivelmente, pelo fato de a malária ser classificada como uma doença negligenciada.

## 18 PERSPECTIVAS FUTURAS

A ampliação dos estudos estruturais e químicos da nanotecnologia é inevitável, diante das conquistas e bons resultados obtidos nas diversas áreas. Considerando os casos reportados de resistência de micro-organismos a diversos fármacos utilizados no combate às doenças, as formas de entrega de medicamentos em nano formulações abrem novas possibilidades, muitas ainda não exploradas, no combate a doenças, maximizando a eficácia do tratamento, a seletividade do alvo a ser combatido e a biodisponibilidade farmacológica ideal, e possibilitando minimizar a falta de padrão das dosagens e possível toxicidade do fármaco.



Os estudos para novos tratamentos que busquem uma alta eficácia combinada à alta adesão, devem observar a relação ambiental do parasita com seus hospedeiros, com objetivo de elevar a percepção dos mecanismos adaptativos que podem diminuir a eficácia do tratamento. No caso específico da malária, é urgente a abordagem de novos tratamentos na composição dos princípios ativos. Entre estes, muitos extratos naturais já foram estudados por estarem presentes nas regiões onde ocorre a malária, tendo sido algumas vezes utilizados pela própria população durante muitos anos para o tratamento da febre provocada pela doença.

Diversificar a forma terapêutica para uma doença de difícil controle é uma boa conduta visto que o ciclo da doença sofre influência de vários fatores biológicos, sociais, antropológicos. A longevidade da doença e sua complexidade contribuem para o histórico de resistência aos fármacos adotados na terapêutica, onde a realização de mais estudos e propostas de novas estratégias terapêuticas pode significar o sucesso no tratamento da malária. Ao mesmo tempo em que novas perspectivas de terapêutica em nano escala são investigadas, com vários indicativos de resultados promissores, o descarte de partículas em escala manométrica que deve receber destaque, a fim de assegurar a preservação do meio ambiente, e o comprometimento com todas as etapas do descarte.

## REFERÊNCIAS

- ABAZARI, M. et al. Current status and future outlook of nano-based systems for burn wound management. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 108, n. 5, p. 1934–1952, 2020.
- ABDEL MONEIM, A. E. Indigofera oblongifolia prevents lead acetate-induced hepatotoxicity, oxidative stress, fibrosis and apoptosis in rats. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, 1 jul. 2016.
- ABDOLMALEKI, A. et al. Importance of nano medicine and new drug therapies for cancer. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 11, n. 3, p. 450–457, 2021.
- AGBO, C. P. et al. Intranasal artesunate-loaded nanostructured lipid carriers: A convenient alternative to parenteral formulations for the treatment of severe and cerebral malaria. **Journal of Controlled Release**, v. 334, n. April, p. 224–236, 2021.
- AHAMAD, J.; MIR, S. R.; AMIN, S. a Pharmacognostic Review on Artemisia Absinthium. **International Research Journal Of Pharmacy**, v. 10, n. 1, p. 25–31, 2019.
- AKPA, P. A. et al. Improved antimalarial activity of caprol-based nanostructured lipid carriers encapsulating artemether-lumefantrine for oral administration. 2020.
- ALI, A. H. et al. The Antimalarial Effect of Curcumin Is Mediated by the Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ . **Journal of Medicinal Food**, v. 20, n. 2, p. 152–161, 2017.
- ALI, B. H. et al. Phytochemistry, pharmacology and toxicity of *Rhazya stricta* Decne: A review. **Phytotherapy Research**, v. 14, n. 4, p. 229–234, 2000.
- ALVEN, S.; ADERIBIGBE, B. A. **Nanoparticles formulations of artemisinin and derivatives as potential therapeutics for the treatment of cancer, leishmaniasis and Malaria** **Pharmaceutics**, 2020. Disponível em: <[www.mdpi.com/journal/pharmaceutics](http://www.mdpi.com/journal/pharmaceutics)>
- ALVES, E. et al. Encapsulation of metalloporphyrins improves their capacity to block the viability of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 11, n. 2, p. 351–358, 2015.
- AN, J. et al. Antimalarial Drugs as Immune Modulators: New Mechanisms for Old Drugs. **Annual Review of Medicine**, v. 68, n. October 2016, p. 317–330, 2017.
- APOLINÁRIO, A. C. et al. Opening the pandora's box of nanomedicine: There is needed plenty of room at the bottom. **Quimica Nova**, v. 43, n. 2, p. 212–225, 2020.
- ASHLEY, E. A.; PYAE PHYO, A.; WOODROW, C. J. Malaria. **The Lancet**, v. 391, n. 10130, p. 1608–1621, 2018.
- AVITABILE, E. et al. The potential antimalarial efficacy of hemocompatible silver

- nanoparticles from Artemisia species against *P. falciparum* parasite. **PLoS ONE**, v. 15, n. 9 September, p. 1–17, 2020.
- BARUAH, U. K. et al. Malaria treatment using novel nano-based drug delivery systems. **Journal of Drug Targeting**, v. 25, n. 7, p. 567–581, 2017.
- BASU, S.; SAHI, P. K. **Malaria: An Update** *Indian Journal of Pediatrics* Springer India, , 30 jul. 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12098-017-2332-2>>. Acesso em: 8 abr. 2021
- BATIHA, G. E. S. et al. **Bioactive compounds, pharmacological actions, and pharmacokinetics of wormwood (*Artemisia absinthium*)** *Antibiotics*, 2020. Disponível em: <[www.mdpi.com/journal/antibiotics](http://www.mdpi.com/journal/antibiotics)>
- BAYDA, S. et al. **The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine** *Molecules*, 2020. Disponível em: <[www.mdpi.com/journal/molecules](http://www.mdpi.com/journal/molecules)>
- BHADANE, B. S. et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, and biotechnological advances of family Apocynaceae: A review. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 7, p. 1181–1210, 2018.
- BHUTTA, Z. A. et al. Global burden, distribution, and interventions for infectious diseases of poverty. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 3, n. 1, 31 jul. 2014.
- BIBI, H. et al. Green synthesis of multifunctional carbon coated copper oxide nanosheets and their photocatalytic and antibacterial activities. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.
- BIOSCA, A. et al. An immunopeptidosome for targeted antimalarial combination therapy at the nanoscale. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 7, p. 1–19, 2019.
- BIOSCA, A. et al. Zwitterionic self-assembled nanoparticles as carriers for Plasmodium targeting in malaria oral treatment. **Journal of Controlled Release**, v. 331, n. August 2020, p. 364–375, 2021.
- BOATENG-MARFO, Y. et al. Artemether-loaded zein nanoparticles: An innovative intravenous dosage form for the management of severe malaria. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1–22, 2021.
- BORDBAR, M.; NEGAHDAR, N.; NASROLLAHZADEH, M. Melissa Officinalis L. leaf extract assisted green synthesis of CuO/ZnO nanocomposite for the reduction of 4-nitrophenol and Rhodamine B. **Separation and Purification Technology**, v. 191, n. September 2017, p. 295–300, 2018.
- BRAZIER, A. J. et al. Pathogenicity Determinants of the Human Malaria Parasite Plasmodium falciparum Have Ancient Origins Downloaded from. 2017.
- BREE, DARA; LEVY, D. Drug resistance in Plasmodium. **Nat Rev Microbiol**, v. 176, n. 3,

p. 139–148, 2018.

BRITO-SOUSA, J. D. et al. Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study from the Brazilian Amazon. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 8, p. 1440–1442, 2019.

BUKHARI, N. A.; AL-OTAIBI, R. A.; IBHRAHIM, M. M. Phytochemical and taxonomic evaluation of *Rhazya stricta* in Saudi Arabia. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 24, n. 7, p. 1513, 1 nov. 2017.

CALDERÓ, G. et al. Design of parenteral MNP-loaded PLGA nanoparticles by a low-energy emulsification approach as theragnostic platforms for intravenous or intratumoral administration. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 160, p. 535–542, 2017.

CAPELA, R.; MOREIRA, R.; LOPES, F. An overview of drug resistance in protozoal diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 22, 2019.

CEÑA, V.; JÁTIVA, P. Nanoparticle crossing of blood-brain barrier: A road to new therapeutic approaches to central nervous system diseases. **Nanomedicine**, v. 13, n. 13, p. 1513–1516, 2018.

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**, v. 46, n. sup3, p. S611–S620, 2018.

CHAUDHARY, R. et al. An Overview of the Algae-Mediated Biosynthesis of Nanoparticles and Their Biomedical Applications. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, p. 1–35, 1 nov. 2020.

COBAN, C.; LEE, M. S. J.; ISHII, K. J. **Tissue-specific immunopathology during malaria infection** *Nature Reviews Immunology*, 2018. Disponível em: <[www.nature.com/nri](http://www.nature.com/nri)>

COMMONS ID, R. J. et al. The efficacy of dihydroartemisinin-piperazine and artemether-lumefantrine with and without primaquine on *Plasmodium vivax* recurrence: A systematic review and individual patient data meta-analysis. **Jeanne R. Poespoprodjo ID**, v. 19, p. 32, 2019.

CUBIDES, J. R. et al. Simultaneous detection of *Plasmodium vivax* dhfr, dhps, mdr1 and crt-o resistance-associated mutations in the Colombian Amazonian region. **Malar J**, v. 17, p. 130, 2018.

CUI, L. et al. Antimalarial Drug Resistance: Literature Review and Activities and Findings of the ICEMR Network. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 93, n. 3 Suppl, p. 57–68, 1 set. 2015.

DAWRE, S. et al. Enhanced antimalarial activity of a prolonged release in situ gel of artemether-lumefantrine in a murine model. **European Journal of Pharmaceutics and**

**Biopharmaceutics**, v. 123, p. 95–107, 2018.

DE JONG, R. M. et al. Immunity against sexual stage Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax parasites. 2019.

DEDA, D. K. et al. Porphyrin derivative nanoformulations for therapy and antiparasitic agents. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 1–31, 2020.

DEROOST, K. et al. The immunological balance between host and parasite in malaria. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 046, p. 208–257, 2016.

DI ROCCO, M. et al. Retinitis pigmentosa, hypopituitarism, nephronophthisis, and mild skeletal dysplasia (RHYNS): A new syndrome? **American Journal of Medical Genetics**, v. 73, n. 1, p. 1–4, 1997.

DIAS, A. P. et al. Dendrimers in the context of nanomedicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 573, n. August 2019, p. 118814, 2020.

DKHIL, M. A. et al. Medicinal plants as a fight against murine blood-stage malaria. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 3, p. 1723–1738, 2020.

DKHIL, M. A.; AL-QURASHY, S.; MONEIM, A. E. A. Ziziphus spina-christi leaf extract pretreatment inhibits liver and spleen injury in a mouse model of sepsis via anti-oxidant and anti-inflammatory effects. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 779–791, 2018.

DKHIL, M. A.; AL-SHAEBI, E. M.; AL-QURASHY, S. Effect of indigofera oblongifolia on the hepatic oxidative status and expression of inflammatory and apoptotic genes during blood-stage murine malaria. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 2019.

EALIAS, A. M.; SARAVANAKUMAR, M. P. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 263, n. 3, 2017.

ELMI, T. et al. Antiplasmodial Effect of Nano Dendrimer G2 Loaded with Chloroquine in Mice Infected with Plasmodium berghei. **Acta Parasitologica**, v. 67, n. 1, p. 298–308, 2022.

EPIDEMIOLOGICO, B.; ESPECIAL, N. **Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde Boletim Epidemiológico**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br>>.

EYAL, S. **The fever tree: From malaria to neurological diseases** **Toxins**, 2018. Disponível em: <[www.mdpi.com/journal/toxins](http://www.mdpi.com/journal/toxins)>

FAN, G. et al. Sequence-Dependent Peptide Surface Functionalization of Metal-Organic Frameworks. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 10, n. 22, p. 18601–18609, 2018.

FENG, J. et al. Translational formulation of nanoparticle therapeutics from laboratory discovery to clinical scale. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 200, 2019.

FERRARI, M. **Frontiers in cancer nanomedicine: Directing mass transport through biological**

barriers. **Trends in Biotechnology**, v. 28, n. 4, p. 181–188, 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, F. Guidance for industry considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology. **Biotechnology Law Report**, v. 30, n. 5, p. 613–616, 2014.

FREY, S. G. et al. **Artesunate-mefloquine combination therapy in acute Plasmodium falciparum malaria in young children: a field study regarding neurological and neuropsychiatric safety** **Malaria Journal**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.malariajournal.com/content/9/1/291>>.

GANDHI, H. et al. Recent advancements in brain tumor targeting using magnetic nanoparticles. **Therapeutic Delivery**, v. 11, n. 2, p. 97–112, 2020.

GEORGE JN, MORTON JM, LILES NW, N. C. After the party's over. **Healthcare informatics : the business magazine for information and communication systems**, v. 16, n. 11, p. 54, 2017.

GHORBANI, A.; ESMAEILIZADEH, M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 7, n. 4, p. 433–440, 2017.

GOLSENER, J. et al. Treatment of Experimental Cerebral Malaria by Slow Release of Artemisone From Injectable Pasty Formulation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. June, p. 1–9, 2020.

GOMES, G. S. et al. Optimization of Curcuma Oil/Quinine-Loaded Nanocapsules for Malaria Treatment. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 2, p. 551–564, 2018.

GOWRAMMA, B. et al. Biogenic silver nanoparticles production and characterization from native stain of *Corynebacterium* species and its antimicrobial activity. **3 Biotech**, v. 5, n. 2, p. 195–201, 1 abr. 2015.

GUO, W. et al. Murine pharmacokinetics and antimalarial pharmacodynamics of dihydroartemisinin trimer self-assembled nanoparticles. **Parasitology Research**, v. 120, n. 8, p. 2827–2837, 2021.

HALDAR, K.; BHATTACHARJEE, S.; SAFEUKUI, I. **Drug resistance in Plasmodium** **Nature Reviews Microbiology** *Nat Rev Microbiol*, , 12 fev. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355852/>>. Acesso em: 2 ago. 2022

HE Y, XU Z, QIU Z, ZHENG D, X. L. Evaluation of the Efficacy and Performance of a New Nano-Drug Carrier in the Treatment of Recurrent Oral Ulcerper. **J Nanosci Nanotechnol**, v. Feb 1;21(2), 2021.

HIROTO, S.; MIYAKE, Y.; SHINOKUBO, H. **Synthesis and Functionalization of**

- Porphyrins through Organometallic Methodologies** *Chemical Reviews*, 2017. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/sharingguidelines>>. Acesso em: 27 abr. 2021
- HU, Q. et al. Transferrin conjugated ph-and redox-responsive poly(Amidoamine) dendrimer conjugate as an efficient drug delivery carrier for cancer therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 2751–2764, 2020.
- IQBAL, S. et al. Antioxidant properties of methanolic extracts from leaves of *Rhazya stricta*. **Journal of Medicinal Food**, v. 9, n. 2, p. 270–275, 2006.
- ISLAN, G. A. et al. Nanopharmaceuticals as a solution to neglected diseases: Is it possible? **Acta Tropica**, v. 170, p. 16–42, 2017.
- ISMAIL, H. M. et al. Artemisinin activity-based probes identify multiple molecular targets within the asexual stage of the malaria parasites *Plasmodium falciparum* 3D7. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 8, p. 2080–2085, 23 fev. 2016.
- ISMAIL, M. et al. Artesunate-heparin conjugate based nanocapsules with improved pharmacokinetics to combat malaria. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 562, n. November 2018, p. 162–171, 2019.
- JOSEPH, R. R.; VENKATRAMAN, S. S. Drug delivery to the eye: What benefits do nanocarriers offer? **Nanomedicine**, v. 12, n. 6, p. 683–702, 2017.
- JOSLING, G. A.; LLINÁS, M. Sexual development in *Plasmodium* parasites: Knowing when it's time to commit. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 9, p. 573–587, 2015.
- KANNAN, D. et al. Pre-clinical study of iron oxide nanoparticles fortified artesunate for efficient targeting of malarial parasite. **EBioMedicine**, v. 45, p. 261–277, 2019.
- KAPISHNIKOV, S. et al. Malaria Pigment Crystals: The Achilles' Heel of the Malaria Parasite. **ChemMedChem**, p. 1–19, 2021.
- KARUNAWEERA, N. D. et al. Dynamics of fever and serum levels of tumor necrosis factor are closely associated during clinical paroxysms in *Plasmodium vivax* malaria. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 89, n. 8, p. 3200–3203, 1992.
- KATHPALIA, H. et al. H-based precipitation method and its pharmacodynamic properties in a novel artemisinin combination. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 248–256, 2020.
- KENRY et al. Graphene oxide inhibits malaria parasite invasion and delays parasitic growth: In vitro. **Nanoscale**, v. 9, n. 37, p. 14065–14073, 2017.
- KHAN, F. et al. **Green Nanotechnology: Plant-Mediated Nanoparticle Synthesis and**

- Application Nanomaterials** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 fev. 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC8878231/>. Acesso em: 25 jul. 2022
- KLINGER, N. V; MITTAL, S. **Therapeutic Potential of Curcumin for the Treatment of Brain Tumors** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/9324085>>
- KLONIS, N. et al. Altered temporal response of malaria parasites determines differential sensitivity to artemisinin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 13, p. 5157–5162, 26 mar. 2013.
- KOO, S. Green Synthesis of Nanoparticles Using Bio-Inspired Systems and Electrically Conductive Pattern Fabrication through Laser-Direct Writing. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 3, 1 fev. 2022.
- KUPPUSAMY, P. et al. **Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant derivatives and their new avenues in pharmacological applications – An updated report** *Saudi Pharmaceutical Journal* Elsevier B.V., , 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.013>>. Acesso em: 23 abr. 2021
- L-QURASHAY, S. et al. Plasmodium chabaudi-infected mice spleen response to synthesized silver nanoparticles from Indigofera oblongifolia extract. **Letters in Applied Microbiology**, v. 71, n. 5, p. 542–549, 2020.
- LU, G. et al. Engineered biomimetic nanoparticles achieve targeted delivery and efficient metabolism-based synergistic therapy against glioblastoma. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 4214, 21 dez. 2022.
- MAHMOOD, R. et al. Assessment of antidiabetic potential and phytochemical profiling of Rhazya stricta root extracts. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, 29 set. 2020.
- MAIA PEIXOTO, H.; BARBOSA MARCHESINI, P.; REGINA FERNANDES DE OLIVEIRA, M. Efficacy and safety of artesunate-mefloquine therapy for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: systematic review and meta-analysis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 110, p. 626–636, 2016.
- MAKAROV, V. V. et al. **“Green” nanotechnologies: Synthesis of metal nanoparticles using plants** *Acta Naturae* National Research University Higher School of Economics, , 2014. Disponível em: </pmc/articles/PMC3999464/>. Acesso em: 31 jul. 2022
- MANCONI, M. et al. Nanoformulation of curcumin-loaded eudragit-nutriosomes to counteract malaria infection by a dual strategy: Improving antioxidant intestinal activity and systemic efficacy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 556, n. November 2018, p.



82–88, 2019.

MARTÍ COMA-CROS, E. et al. Micelle carriers based on dendritic macromolecules containing bis-MPA and glycine for antimalarial drug delivery. **Biomaterials Science**, v. 7, n. 4, p. 1661–1674, 2019.

MARWAH, M. et al. Functionally engineered ‘hepato-liposomes’: Combating liver-stage malaria in a single prophylactic dose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 587, n. July, p. 119710, 2020.

MENARD, D.; DONDORP, A. Antimalarial drug resistance: a threat to malaria elimination. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 7, n. 7, p. 1–24, 2017.

MESHNICK, S. R. et al. **Artemisinin and heme [2] (multiple letters)Antimicrobial Agents and Chemotherapy**Antimicrob Agents Chemother, , 1 ago. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12878550/>>. Acesso em: 7 maio. 2021

METWALLY, D. M. et al. Silver Nanoparticles Biosynthesized With Salvia officinalis Leaf Exert Protective Effect on Hepatic Tissue Injury Induced by Plasmodium chabaudi. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 620665, 2021.

MHLWATIKA, Z.; ADERIBIGBE, B. A. Polymeric nanocarriers for the delivery of antimalarials. **Molecules**, v. 23, n. 10, 2018.

MICHELS, L. R. et al. 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.

MIDEO, N.; DAY, T. On the evolution of reproductive restraint in malaria. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 275, n. 1639, p. 1217–1224, 2008.

MITCHELL, M. J. et al. **Engineering precision nanoparticles for drug delivery**Nature Reviews Drug Discovery, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/>>

MOHAMMADI, S. et al. Medicinal plants used in the treatment of Malaria: A key emphasis to Artemisia, Cinchona, Cryptolepis, and Tabebuia genera. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 7, p. 1556–1569, 2020.

MOTAWEA, A. et al. Crucial role of plga nanoparticles in mitigating the amiodarone-induced pulmonary toxicity. **International Journal of Nanomedicine**, v. 16, p. 4713–4737, 2021.

MOYO, P. et al. Natural products: A potential source of malaria transmission blocking drugs? **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1–20, 2020.

MUBARAKI, M. A. et al. Oxidative stress and genes regulation of cerebral malaria upon Zizyphus spina-christi treatment in a murine model. **Microbial Pathogenesis**, v. 107, p. 69–

74, 2017.

NAJER, A. et al. **Challenges in malaria management and a glimpse at some nanotechnological approaches**. [s.l.] Springer Singapore, 2018. v. 1052

NAJOOM, S. et al. Effective Antiplasmodial and Cytotoxic Activities of Synthesized Zinc Oxide Nanoparticles Using *Rhazya stricta* Leaf Extract. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 2021.

NASROLLAHZADEH, M. et al. Pd-based nanoparticles: Plant-assisted biosynthesis, characterization, mechanism, stability, catalytic and antimicrobial activities. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 276, p. 102103, 2020.

NAVRATILOVA, J. et al. Detection of engineered copper nanoparticles in soil using single particle ICP-MS. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 12, n. 12, p. 15756–15768, 2015.

NEVES BORGHETI-CARDOSO, L. et al. Promising nanomaterials in the fight against malaria. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, n. 41, p. 9428–9448, 2020.

NNAMANI, P. O. et al. Formulation and evaluation of transdermal nanogel for delivery of artemether. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 11, n. 4, p. 1655–1674, 2021.

NOSRATI, H. et al. Preparation, characterization, and evaluation of amino acid modified magnetic nanoparticles: drug delivery and MRI contrast agent applications. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23, n. 10, p. 1156–1167, 2018.

NSANZABANA, C. Tropical Medicine and Infectious Disease Resistance to Artemisinin Combination Therapies (ACTs): Do Not Forget the Partner Drug! 2019.

ORGANIZATION, P. A. H.; SALUD, O. P. DE LA. Epidemiological Update: Malaria in the Americas in the context of COVID-19 pandemic (10 June 2020). n. June, 2020.

OWONUBI, S. J. et al. Characterization and in vitro release kinetics of antimalarials from whey protein-based hydrogel biocomposites. **International Journal of Industrial Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 39–52, 2018.

PAM, D. D. et al. An overview of application of nanotechnology in malaria control. **Online Journal of Health and Allied Sciences**, v. 16, n. 2, p. 1–4, 2017.

PANZARINI, E. et al. **Intracellular transport of silver and gold nanoparticles and biological responses: An update** **International Journal of Molecular Sciences**, 2018.

Disponível em: <[www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)>

PATEL, P. et al. Prevalence of mutations linked to antimalarial resistance in *Plasmodium falciparum* from Chhattisgarh, Central India: A malaria elimination point of view. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.

- PATRA, J. K. et al. **Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects** *Technology 1007 Nanotechnology 03 Chemical Sciences 0306 Physical Chemistry (incl. Structural) 03 Chemical Sciences 0303 Macromolecular and Materials Chemistry 11 Medical and HeJournal of NanobiotechnologyJ Nanobiotechnology*, , 19 set. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231877/>>. Acesso em: 21 nov. 2021
- PESTEHCHEAN, N. et al. A new effective antiplasmodial compound: Nanoformulated pyrimethamine. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 20, p. 309–315, 2020.
- PHILLIPS, M. A. et al. Malaria. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, 3 ago. 2017.
- PRAMOD, K.; ANSARI, S. H.; ALI, J. **Eugenol: A natural compound with versatile pharmacological actions** *Natural Product Communications*, 2010.
- PUTTAPPA, N. et al. Nano-facilitated drug delivery strategies in the treatment of plasmodium infection. **Acta tropica**, v. 195, p. 103–114, jul. 2019.
- RAFIQUE, M. et al. **A review on green synthesis of silver nanoparticles and their applications** *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ianb20>>
- RAI, M. et al. **Synergistic antimicrobial potential of essential oils in combination with nanoparticles: Emerging trends and future perspectives**. [s.l.] Elsevier B.V., 2017. v. 519
- RAJAKUMAR, G. et al. Antiplasmodial activity of eco-friendly synthesized palladium nanoparticles using Eclipta prostrata extract against Plasmodium berghei in Swiss albino mice. **Parasitology Research**, v. 114, n. 4, p. 1397–1406, 2015.
- RAMAZANI, A. et al. Preparation and in vivo evaluation of anti-plasmodial properties of artemisinin-loaded PCL–PEG–PCL nanoparticles. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23, n. 9, p. 911–920, 2018.
- RASHIDZADEH, H. et al. Recent advances in targeting malaria with nanotechnology-based drug carriers. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 26, n. 8, p. 807–823, 2021.
- RAWAL, M.; SINGH, A.; AMIJI, M. M. Quality-by-Design Concepts to Improve Nanotechnology-Based Drug Development. **Pharmaceutical Research**, v. 36, n. 11, p. 1–20, 2019.
- REPORT ON ANTIMALARIAL DRUG EFFICACY, RESISTANCE AND RESPONSE: 10 YEARS OF SURVEILLANCE (2010-2019). **Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response: 10 years of surveillance (2010-2019) WHO**. [s.l.: s.n.].
- RIAZ, M. et al. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using Jurinea dolomiaea and Biological Activities . **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 18, n. 12, p. 8386–

8391, 2018.

RISTROPH, K. D. et al. Spray drying OZ439 nanoparticles to form stable, water-dispersible powders for oral malaria therapy. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, 2019.

ROBERT, A. et al. From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, n. 3, p. 167–174, 2002.

RONO, M. K. et al. Adaptation of *Plasmodium falciparum* to its transmission environment. **Nature Ecology and Evolution**, v. 2, n. 2, p. 377–387, 2018.

ROSENTHAL, P. J. The interplay between drug resistance and fitness in malaria parasites. 2013.

ROSI, N. L.; MIRKIN, C. A. Nanostructures in biodiagnostics BT - Chemical reviews. v. 105, n. 4, p. 1547–1562, 2005.

ROSS, L. S. et al. Emerging Southeast Asian PfCRT mutations confer *Plasmodium falciparum* resistance to the first-line antimalarial piperazine. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018.

SAHOO, R. K. et al. PEGylated Dendrimer Mediated Delivery of Bortezomib: Drug Conjugation versus Encapsulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 584, n. May, p. 119389, 2020.

SANI-KAST, N. et al. A network perspective reveals decreasing material diversity in studies on nanoparticle interactions with dissolved organic matter. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 10, p. E1756–E1765, 2017.

SAÚDE, M. D. S. S. DE V. EM. **Guia de tratamento da malária no Brasil**. 1ª edição ed. Brasil, Brasília DF: MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, 6º andar CEP:, 2020.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE/MINISTÉRIO DA SAÚDE. Panorama epidemiológico da malária em 2021: buscando o caminho para a eliminação da malária no Brasil. **Boletim Epidemiológico**, v. 53, p. 1–17, 2022.

SHARMA, V. et al. Benzoxazine derivatives of phytophenols show anti-plasmodial activity via sodium homeostasis disruption. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 9, p. 1629–1637, 2018.

SHIVAPURKAR, R. et al. Evaluating antimalarial efficacy by tracking glycolysis in *Plasmodium falciparum* using NMR spectroscopy. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 2018.

- STAINES, H. M. et al. **Clinical implications of Plasmodium resistance to atovaquone/proguanil: A systematic review and meta-analysis***Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018.
- TAJUDDEEN, N.; VAN HEERDEN, F. R. **Antiplasmodial natural products: An update***Malaria Journal*BioMed Central Ltd., , 5 dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805944/>>. Acesso em: 14 mar. 2021
- TALAPKO, J. et al. **Malaria: The past and the present***Microorganisms*MDPI AG, , 1 jun. 2019.
- TALMAN, A. M. et al. Artemisinin Bioactivity and Resistance in Malaria Parasites. **Trends in Parasitology**, v. 35, n. 12, p. 953–963, 2019.
- TANG, W. et al. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics. **Chemical Society Reviews**, v. 48, n. 11, p. 2967–3014, 2019.
- TEKWANI, B.; WALKER, L. Targeting the Hemozoin Synthesis Pathway for New Antimalarial Drug Discovery: Technologies for In Vitro &#946;-Hematin Formation Assay. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 8, n. 1, p. 63–79, 2005.
- TIMALSINA, D.; DEVKOTA, H. P. **Eclipta prostrata (L.) I. (asteraceae): Ethnomedicinal uses, chemical constituents, and biological activities***Biomolecules*, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/biom11111738>>
- TONNY, A.-A. et al. Ethnobotanical studies of medicinal plants used in traditional treatment of malaria by some herbalists in Ghana. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 13, n. 16, p. 370–383, 2019.
- TSE, E. G.; KORSIK, M.; TODD, M. H. **The past, present and future of anti-malarial medicines***Malaria Journal*, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12936-019-2724-z>>
- UMEYOR, C. E. et al. Development Insights of Surface Modified Lipid Nanoemulsions of Dihydroartemisinin for Malaria Chemotherapy: Characterization, and in vivo Antimalarial Evaluation. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 13, n. 2, p. 149–165, 29 mar. 2019.
- UȚĂ G, MANOLESCU DȘ, A. S. Therapeutic Properties of Several Chemical Compounds of *Salvia officinalis* L. in Alzheimer’s Disease. **Rev Med Chem.**, v. 21(12):142, 2021.
- UZAIR, B. et al. **Green and cost-effective synthesis of metallic nanoparticles by algae: Safe methods for translational medicine***Bioengineering*MDPI AG, , 1 dez. 2020.
- VARELA-ARAMBURU, S. et al. Targeting and Inhibiting *Plasmodium falciparum* Using Ultra-small Gold Nanoparticles. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 12, n. 39, p. 43380–43387, 2020.

- VOLPE-ZANUTTO, F. et al. Artemether and lumefantrine dissolving microneedle patches with improved pharmacokinetic performance and antimalarial efficacy in mice infected with *Plasmodium yoelii*. **Journal of Controlled Release**, v. 333, n. March, p. 298–315, 2021.
- WANG, J. et al. Haem-activated promiscuous targeting of artemisinin in *Plasmodium falciparum*. **Nature Communications**, v. 6, 22 dez. 2015.
- WANG, K. S. et al. Artemisinin inhibits inflammatory response via regulating NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 39, n. 1, p. 28–36, 2017.
- WELLS, T. N. C.; VAN HUIJSDUIJNEN, R. H.; VAN VOORHIS, W. C. **Malaria medicines: A glass half full?** **Nature Reviews Drug Discovery**, 2015. Disponível em: <www.nature.com/reviews/drugdisc>
- WHO. **WHO World Malaria Report 2020**. [s.l: s.n.].
- WHO. **World malaria report 2021**. [s.l: s.n.].
- WHO. Who Guidelines for a. n. June, p. 2019, 2021b.
- WICHT, K. J.; MOK, S.; FIDOCK, D. A. **Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Plasmodium falciparum Malaria** **Annual Review of Microbiology**, 2020.
- WWARN K13 GENÓTIPO-PHENOTYPE STUDY GROUP. Association of mutations in the *Plasmodium falciparum* Kelch13 gene (Pf3D7\_1343700) with parasite clearance rates after artemisinin-based treatments—a WWARN individual patient data meta-analysis. **BMC medicine**, v. 17, n. 1, p. 1, 2019.
- XU, C. et al. Surveillance of Antimalarial Resistance Pfert, Pfm<sub>dr1</sub>, and Pfk<sub>elch13</sub> Polymorphisms in African *Plasmodium falciparum* imported to Shandong Province, China. **Scientific Reports** |, v. 8, p. 12951, 2018.
- YANG, H. et al. Efficacy and Safety of a Naphthoquine-Azithromycin Coformulation for Malaria Prophylaxis in Southeast Asia: A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 73, n. 7, p. e2470–e2476, 2021.
- YAQOOB, A. A. et al. **Recent Advances in Metal Decorated Nanomaterials and Their Various Biological Applications: A Review** **Frontiers in Chemistry**, 2020. Disponível em: <www.frontiersin.org>
- YETISGIN, A. A. et al. **Therapeutic nanoparticles and their targeted delivery applications** **Molecules**, 2020. Disponível em: <www.mdpi.com/journal/molecules>
- ZARE, M. et al. Novel Green Biomimetic Approach for Synthesis of ZnO-Ag Nanocomposite; Antimicrobial Activity against Food-borne Pathogen, Biocompatibility and

Solar Photocatalysis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

ZHANG, Q. et al. Neglected interstitial space in malaria recurrence and treatment. **Nano Research**, v. 13, n. 10, p. 2869–2878, 2020.

ZHOU, L. et al. **Targeted Drug Delivery to the Central Nervous System Using Extracellular Vesicles** **Pharmaceuticals** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 mar. 2022. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8950604/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111111/)>. Acesso em: 4 ago. 2022

**APÊNDICE 1 – Artigo submetido**

---

**Potential of nanoformulations in malaria treatment**

Cassiano F. Gonçalves-de-Albuquerque<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Rio de Janeiro State Federal University, Brazil

*Submitted to Journal:*  
Frontiers in Pharmacology

*Specialty Section:*  
Experimental Pharmacology and Drug Discovery

*Article type:*  
Review Article

*Manuscript ID:*  
999300

*Received on:*  
20 Jul 2022

*Journal website link:*  
[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

In review

---



#### **Conflict of interest statement**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

#### **Author contribution statement**

All authors listed have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work and approved the submitted version.

#### **Keywords**

Malaria, Treatment, clinical study, Nanotechnology, Infectious Disease

#### **Abstract**

Word count: 141

Malaria is caused by the protozoan *Plasmodium* sp and affects millions of people worldwide. Its clinical form ranges from asymptomatic to potentially fatal and severe. Current treatments include single drugs such as chloroquine, lumefantrine, primaquine, or in combination with artemisinin or its derivatives. Resistance to antimalarial drugs has increased; therefore, there is an urgent need to diversify therapeutic approaches. The disease cycle is influenced by biological, social, and anthropological factors. This longevity and complexity contributes to the records of drug resistance, where further studies and proposals for new therapeutic formulations are needed for successful treatment of malaria. Nanotechnology is promising for drug development. Preclinical formulations with antimalarial agents have shown positive results, but only a few have progressed to clinical phase. Therefore, studies focusing on the development and evaluation of antimalarial formulations should be encouraged because of their enormous therapeutic potential.

#### **Contribution to the field**

Dear Editor, We believe this study will be of broad interest to the field because we discuss the potential of nanoformulation in malaria treatment. Current treatments include single drugs, and resistance to antimalarial drugs has increased. Although nanotechnology is promising for drug development, few have progressed to the clinical phase despite promising preclinical results. We intend to bring to light a discussion of the potential of nanoformulation in antimalarial drug development and foster clinical studies. Best Regards,

#### **Funding statement**

This work was supported by grants from Universidade Federal Fluminense (PROFPI/UFF), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) Grant [001], Programa de Biotecnologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), Programa de Pós Graduação em Biologia Molecular Celular (UNIRIO), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) Grants [E-26/010.000983/2019, E-26/203.290/2017, and E-26/2010.592/2019, E-26/201.448/2021], Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. We also acknowledge financial support by the European Community's Seventh Framework Programme (FP7-2007-2013) under grant agreement [HEALTH-F4-2011-282095] (TARRINAID).

## Potential of nanoformulations in malaria treatment

Janaina Braga Chaves<sup>1</sup>, Bianca Portugal<sup>1</sup>, Stela Ferrarini<sup>2</sup>, Adriana Ribeiro Silva<sup>3</sup>, Cassiano Felipe Gonçalves-de-Albuquerque<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Immunopharmacology Laboratory, Department of Biochemistry, Federal University of the State of Rio de Janeiro – UNIRIO

<sup>2</sup>Pharmaceutical Nanotechnology Laboratory, Federal University of Mato Grosso of Sinop Campus – UFMT

<sup>3</sup>Immunopharmacology Laboratory, Oswaldo Cruz Foundation, FIOCRUZ – UNIRIO

\*Correspondence: cassiano.albuquerque@unirio.br

### Summary

Malaria is caused by the protozoan *Plasmodium sp* and affects millions of people worldwide. Its clinical form ranges from asymptomatic to potentially fatal and severe. Current treatments include single drugs such as chloroquine, lumefantrine, primaquine, or in combination with artemisinin or its derivatives. Resistance to antimalarial drugs has increased; therefore, there is an urgent need to diversify therapeutic approaches. The disease cycle is influenced by biological, social, and anthropological factors. This longevity and complexity contributes to the records of drug resistance, where further studies and proposals for new therapeutic formulations are needed for successful treatment of malaria. Nanotechnology is promising for drug development. Preclinical formulations with antimalarial agents have shown positive results, but only a few have progressed to clinical phase. Therefore, studies focusing on the development and evaluation of antimalarial formulations should be encouraged because of their enormous therapeutic potential.

Keywords: malaria, treatment, clinical study, nanotechnology.

### Introduction

Malaria is a disease that affected 241 million people and led to 627,000 deaths worldwide in 2020. It is considered a significant public health problem that preferentially occurs in tropical and subtropical regions and is an endemic disease in 85 countries (Who, 2021).