

Atividade Antitumoral *in vivo* da Ivermectina Nanoencapsulada em modelo de glioma

Maiara Callegaro Velho^{a,b} (maiaracvelho@hotmail.com); Valeria Luiza Winck^b (valeriawinck11@gmail.com); Juliete Nathali Scholl^c (juliete.scholl@gmail.com); Augusto Ferreira Weber^c (augustof.weber@gmail.com); Fernanda Visioli^d (fvisioli@hcpa.edu.br); Fabrício Figueiró^{c,e} (fabricio.figueiro@ufrgs.br); Diogo André Pilger^{a,f} (diogo.pilger@ufrgs.br) e Ruy Carlos Ruver Beck^{a,b} (ruy.beck@ufrgs.br).

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brazil.

^b Laboratório de Nanocarreadores e Impressão 3D em Tecnologia Farmacêutica (Nano3D), Faculdade de Farmácia – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Laboratório de Imunobioquímica do Câncer (LIBC), Departamento de Bioquímica – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Departamento de Patologia Bucal, Faculdade de Odontologia – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^e Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^f Laboratório de Análises Bioquímicas e Citológicas (LABC), Faculdade de Farmácia – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

Introdução: O glioblastoma é um dos tumores mais agressivos e desafiadores na neuro-oncologia, principalmente devido a resistência a fármacos e à barreira hematoencefálica. A ivermectina (IVM), um antiparasitário versátil, tem demonstrado potencial antitumoral ao inibir a proliferação de células de glioma. No entanto, sua aplicação clínica é limitada por sua baixa solubilidade e biodisponibilidade oral. Para superar esses obstáculos, a utilização de sistemas de liberação de fármacos e a administração intranasal surgem como estratégias promissoras para melhorar a entrega da IVM ao cérebro, aumentando sua eficácia antitumoral. **Objetivo:** Avaliar a eficácia antitumoral de nanocápsulas contendo IVM administradas por via intranasal em um modelo de glioma. **Métodos:** Nanocápsulas de poli(ϵ -caprolactona) contendo IVM (NC-IVM) foram produzidas pelo método de deposição interfacial de polímero pré-formado. O modelo de glioma foi induzido em ratos Wistar adultos com a implantação de células C6 no estriado cerebral. Após 7 dias da implantação, os animais receberam tratamento intranasal por 10 dias consecutivos, com as seguintes formulações: NC-IVM, NC-BR (nanocápsulas sem fármaco), IVM livre (solução) e grupo controle (DMSO 5% em solução salina), utilizando uma dose de fármaco de 60 μ g/rato/dia. No 18º dia, os animais foram eutanasiados e o cérebro foi removido para análise do tamanho e das características histopatológicas dos tumores, utilizando coloração padrão de Hematoxilina e Eosina (H&E). **Resultados:** As NC-IVM apresentaram um tamanho de 220 nm com distribuição unimodal e alta eficiência de encapsulamento (100% a 1 mg/mL). O tratamento com NC-IVM resultou em uma redução do volume tumoral de 70% (79 mm³) em comparação ao grupo controle (254 mm³) e NC-BR (277 mm³); enquanto IVM livre (311 mm³) não demonstrou redução significativa. Além disso, as NC-IVM diminuíram a incidência de edema peritumoral e proliferação vascular, características histopatológicas associadas aos glioblastomas. Não foram observadas alterações bioquímicas ou hematológicas, indicando que a dose administrada foi bem tolerada pelos animais. **Conclusão:** As nanocápsulas poliméricas garantiram a entrega direcionada de IVM ao cérebro e sua eficácia antitumoral, destacando o potencial dos nanossistemas como uma abordagem inovadora e promissora no tratamento do glioblastoma, com viabilidade clínica.

Palavras-chave: câncer; glioblastoma; nanocápsulas; sílica mesoporosa.

AGRADECIMENTOS: CNPq/Brasil, FAPERGS/Brasil, CAPES (Código de Financiamento 001), INCT_3D-Saúde/CNPq e bolsa de doutorado da CAPES/Brasil.