

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIPLASMODIAL E CITOTOXICIDADE DE DERIVADOS DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA FRENTE A CEPAS SENSÍVEL E MULTIRRESISTENTES DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Ruan Matheus Freitas de Castro ^{1,2}, Uly Auger Lima ^{1,2}, Anna Carolina Campos Aguiar ⁴, Igor Ramón de Souza Graça⁵, Carlos Vinicius Azevedo da Silva⁵, Hector Henrique Ferreira Koolen ^{1,3}, Gisely Cardoso de Melo ^{1,2}.

1 Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

2 Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil.

3 Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia-Rede BIONORTE, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

4 Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

5 Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

A malária permanece como um grave problema de saúde pública, agravado pela expansão da resistência parasitária aos fármacos de primeira escolha. A biodiversidade amazônica representa uma fonte estratégica de novos andaimes moleculares (*scaffolds*) para o desenvolvimento de quimioterápicos. **OBJETIVOS:** Avaliar a atividade antiplasmodial e a citotoxicidade seletiva de uma série de compostos (alcaloides e naftoquinonas) obtidos pelo Grupo de Metabolômica (UEA). **MÉTODO:** A atividade antiplasmodial foi avaliada contra as cepas 3D7 (sensível) e DD2 (multirresistente) de *P. falciparum*. A inibição do crescimento foi determinada pela Concentração Inibitória de 50% (IC₅₀) via ensaio fluorométrico. A citotoxicidade foi verificada em linhagem celular HepG2 pelo método Alamar Blue (CC₅₀), permitindo o cálculo do Índice de Seletividade (IS = CC₅₀/IC₅₀). **RESULTADOS:** Os resultados demonstraram a superioridade do núcleo naftoquinônico. Na cepa 3D7, o composto PN3 foi o mais potente (IC₅₀ = 10,21 uM), seguido pelo PN4 (33,22 uM). Notavelmente, frente à cepa DD2, ambos os compostos exibiram incremento de potência, atingindo a faixa submicromolar (0,62 uM para PN3 e 1,20 uM para PN4), superando a eficácia da Cloroquina e Pirimetamina nesta linhagem. Esse ganho de atividade elevou os Índices de Seletividade para 78,27 (PN3) e > 139,83 (PN4), valores significativamente superiores ao limiar de segurança preconizado internacionalmente (IS > 10). Os demais compostos (PN1, PN2, PN5 e PN6) foram inativos. A maior eficácia na cepa multirresistente sugere ausência de resistência cruzada e um possível mecanismo de sensibilidade colateral. **CONCLUSÃO:** Os compostos PN3 e PN4 consolidaram-se como *hits* promissores e altamente seletivos contra formas resistentes do parasita, destacando-se como protótipos estratégicos para a otimização de novos agentes antimaláricos.

Palavras-chave: malária, atividade antiplasmodial, produtos naturais, alcaloides e quinonas.