

# AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPLASMODIAL DE COMPLEXOS METÁLICOS CONTENDO A ATOVAQUONA

Milena B. Silva<sup>1\*</sup>, Adrielle Sacramento de Moraes<sup>1</sup>, Luana Daniel<sup>2</sup>, Maribel Navarro<sup>2</sup>, Diogo Rodrigo M. Moreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, Bahia, Brasil.

<sup>2</sup> Laboratório de Química Bioinorgânica e Catálise, Departamento Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

**AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA:** milenabas.silva@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** A malária continua sendo um importante problema de saúde pública mundial, sendo causada principalmente pelo protozoário *Plasmodium falciparum*. Entre os fármacos utilizados no tratamento da malária destaca-se a atovaquona (ATV), pertencente à classe das naftoquinonas que apresenta atividade antiplasmodial. Nesse contexto, a formação de complexos metálicos tem sido investigada como estratégia para contornar a ação lenta da ATV.

**Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antiplasmodial *in vitro* frente ao *P. falciparum*, a citotoxicidade e possível mecanismo de ação de complexos metálicos derivados da ATV. **Métodos:** Cinco complexos metálicos derivados da ATV foram sintetizados. Ensaios de citotoxicidade foram realizados nas linhagens celulares de macrófagos murinos e hepatocarcinoma humano usando o método do CellTiterGlo, e a atividade antiplasmodial foi avaliada *in vitro* frente a cepa 3D7 do *P. falciparum* usando o método do SYBR green I. A morfologia dos parasitos tratados foi analisada por Giemsa e a formação dos cristais de hemozoína pela microscopia fluorescência com a luz polarizada. **Resultados:** Os complexos metálicos apresentaram uma atividade antiplasmodial potente, com valores de  $CI_{50}$  semelhantes a ATV. Outrossim, os complexos apresentaram citotoxicidade moderada frente as células de mamíferos. Embora os complexos não tenham sido mais potentes ou seletivos do que a ATV, os ensaios de velocidade de ação em inibir os estágios sanguíneos assexuados revelaram que os complexos de zinco e cobre apresentaram um perfil de velocidade de ação mais rápido do que a ATV, embora contudo ainda mais lento do que a dihidroartemisinina. Nos anéis tardios e trofozoítos jovens, o complexo de zinco inibiu mais eficientemente a formação dos cristais de hemozoína do que a ATV. **Conclusão:** Por um lado, os complexos não foram mais potentes ou seletivos do que a ATV. Por outro lado, devido a presença dos metais, os complexos metálicos, em especial o de cobre e zinco, apresentaram uma resposta fenotípica distinta da ATV, sendo de ação mais rápida em inibir o ciclo assexuado.

**Agradecimentos:** CAPES, CNPq, Fiocruz Inova, Fapesb.