

## RESUMO

A seleção e propagação do *P. falciparum* multi-resistente aos antimaláricos disponíveis e recentemente, do *P. vivax* cloroquina-resistente, tornam necessária a busca e o desenvolvimento de novos medicamentos. Os principais fármacos utilizados no tratamento da malária humana, quinina e artemisinina, são isolados de plantas medicinais, reforçando a importância da etnofarmacologia, utilizada no presente trabalho, no qual a atividade antimalárica de plantas medicinais brasileiras foi avaliada. Extratos de “falsas quininas”, *Symphopappus* sp, *Aspidosperma* sp e *Kielmeyera variabilis* foram avaliados *in vitro* contra formas sanguíneas de *P. falciparum*, clone W2, cloroquina-resistente, sendo alguns desses também testados *in vivo* contra *P. berghei*. Os métodos *in vitro* para avaliação da atividade antimalárica utilizados e comparados foram o teste tradicional, baseado na microscopia ótica, e o teste de hipoxantina com incorporação de radioisótopo pelo parasito. O primeiro é sujeito ao erro de interpretação humana e de leitura demorada, enquanto o teste de hipoxantina apresenta leitura semi automatizada, portanto é um método rápido que gera curvas doses-resposta mais precisas. Em paralelo, foram realizados testes de citotoxicidade, com células HepG2, calculando-se índices de seletividade. Entre 26 amostras de falsas quininas, apenas uma (Q26) foi ativa *in vitro* e *in vivo*, o extrato de *Remijia ferruginea*; extratos e frações de *Symphopappus* sp foram também ativos. Amostras de três espécies de *Aspidosperma* sp foram ativas, como o extrato do galho/caule, casca do caule de APM e caule de APT (IC<sub>50</sub> ~6 µg/mL) no teste de hipoxantina, e em especial o extrato bruto de casca da raiz de APP, sendo posteriormente submetido ao fracionamento (frações acetilada, aquosa, AP5 e AP5 ALC) apresentando IC<sub>50</sub> entre 3,4 e 8,8 µg/mL nos testes de hipoxantina. Algumas amostras de *K. variabilis*, também foram muito ativas, permitiram o isolamento de subfrações e substâncias puras. O teste tradicional (72h de incubação) mostrou maior sensibilidade na detecção de atividade antimalárica que o de incorporação de hipoxantina. No entanto, se conduzidos no mesmo tempo de incubação (42h), o teste de hipoxantina e o tradicional resultaram em índices de atividades semelhantes. Concluímos que o teste de hipoxantina é ideal na busca de antimaláricos em larga escala, sendo necessária determinação da citotoxicidade das amostras ativas para seleção daquelas com melhores índices de seletividade. Alguns extratos de plantas medicinais se mostraram tóxicos.

Palavras-chave: antimaláricos, malária, etnofarmacologia, quimioterapia, *Plasmodium falciparum*, *P. berghei*. X

## ABSTRACT

The selection and spread of multidrug-resistant *P. falciparum* to available antimalarial drugs and recently chloroquine-resistant *P. vivax* makes necessary the search and develop of new drugs. The main drugs used to treat human malaria, quinine and artemisinin, are isolated from medicinal plants, reinforcing the importance of ethnopharmacology, used in this study. The antimalarial activities of Brazilian medicinal plants were evaluated using extracts of "falsas quinias", *Symphopappus* sp, *Aspidosperma* sp, and *Kielmeyera variabilis* and of synthetic molecules. They were tested *in vitro* against blood forms of *P. falciparum*, clone W2, chloroquine-resistant; some compounds were also tested *in vivo* against *P. berghei*. The *in vitro* methods to assess antimalarial activity were the traditional test, using optical microscopy, and hypoxanthine assay with radioisotope uptake by the parasite. The first is subject to human error of interpretation and slow reading, while the hypoxanthine test is semi-automatic and presents fast reading, a rapid method that generates more accurate dose-response curves. In parallel, cytotoxicity tests were performed with HepG2 cells, and the index of selectivity calculated. Among 26 samples of "falsas quinias", only one (Q26) was active *in vitro* and *in vivo*, the *Remijia ferruginea*; the extracts and fractions from *Symphopappus* sp were also active. Samples of three species of *Aspidosperma* sp were active, i.e., the extracts of the branch/stem, stem bark of APM, and stem of APT (IC<sub>50</sub> ~ 6 µg/mL) in hypoxanthine test; the crude bark root extract of APP and its fractions (acetylated, aqueous, AP5 and AP5 ALC) with IC<sub>50</sub> values between 3.4 and 8.8 µg/mL in hypoxanthine assays. Some samples of *K. variabilis* were also very active allowing the isolation of pure compounds and subfractions. The traditional test (72h incubation) showed a higher sensitivity than the hypoxanthine test for detection of antimalarial activity. However, if conducted in the same incubation time, both hypoxanthine and traditional assays (42h) resulted in similar rates of activities. We conclude that hypoxanthine test is the ideal in the search for antimalarial drugs on a large scale, requiring determination of cytotoxicity of the active samples for selection of those with better selectivity index. Some herbal extracts were shown to be toxic.

Keywords: antimalarials, malaria, ethnopharmacology, chemotherapy, *Plasmodium falciparum*, *P. berghei*.

Keywords: antimalarials, malaria, ethnopharmacology, chemotherapy, *Plasmodium falciparum*, *P. berghei*.