

DERIVADOS QUINAZOLÍNICOS COMO CANDIDATOS ANTIMALÁRICOS MULTISTÁGIO CONTRA *Plasmodium vivax*

Dione Darlhton Maciel de Menezes^{1,2}, Camila Fabbri^{1,2,3}, Maria E. S. Costa^{1,2}, Yury O. Chaves^{1,2,4}, Luis C. S. Alvarez⁵, Gustavo C. Cassiano⁶, Fabio T. M. Costa⁵, Stefanie C. P. Lopes^{1,2}

¹ Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz Amazônia, Manaus, Amazonas, Brasil.

² Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas, Brasil.

³ Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

⁴ Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, Amazonas, Brasil.

⁵ Universidade de Campinas – Instituto de Biologia - Campinas, São Paulo, Brasil.

⁶ Universidade Nova de Lisboa - Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal.

A emergência de resistência aos antimaláricos e a escassez de fármacos com novos mecanismos de ação reforçam a necessidade de substâncias com atividade em diferentes etapas do ciclo parasitário. Nesse contexto, as quinazolininas têm se destacado como moléculas promissoras. Este estudo avaliou a atividade *ex vivo* e *in vivo* de derivados quinazolínicos frente a isolados de *P. vivax*. Estes foram coletados na FMT-HVD, Manaus/AM. Para estudo da eficácia contra formas assexuadas (SMA), os parasitos foram cultivados na presença de oito compostos em concentrações de 5 a 0,039 μM , utilizando cloroquina (CQ) como fármaco de referência. A parasitemia foi quantificada por citometria de fluxo, com dupla marcação (SYBR Green/DHE) e análise de 100.000 eventos totais para determinação dos valores de IC_{50} . Quatro análogos foram avaliados frente às formas sexuadas, para isso, fêmeas de *An. aquasalis* foram alimentadas por membrana (DMFA) com adição das substâncias no sangue nas concentrações de 5, 10 e 20 μM , além de grupo controle. Após sete dias, os mosquitos foram dissecados para análise das taxas de infecção e intensidade. Todos os derivados apresentaram atividade relevante no SMA, com $\text{IC}_{50} < 1,8 \mu\text{M}$. As substâncias 646, 664, 673, 648 e 658 destacaram-se pela maior potência (IC_{50} entre 0,5 e 0,7 μM), semelhante à CQ ($\text{IC}_{50} = 0,3 \mu\text{M}$). No DMFA, todos os compostos reduziram a intensidade de infecção em comparação ao controle, sobretudo na maior concentração ($p < 0,0001$). Entre estes, 658 apresentou efeito consistente em todas as concentrações, reduzindo a média de oocistos de $39,6 \pm 22,9$ no controle para $3,7 \pm 3,1$ a 20 μM . Reduções na taxa de infecção foram observadas para 658 ($p = 0,0347$) e 543 ($p = 0,0041$) na maior concentração testada. Em conjunto, os resultados sugerem atividade antiplasmodial frente às formas assexuadas de *P. vivax* e diminuição da transmissão ao vetor, configurando-se assim substâncias promissoras ao desenvolvimento de antimaláricos com potencial ação multistágio.

Palavras-chave: malária vivax; antiparasitários; bloqueio da transmissão; DMFA; SMA.

Suporte financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas (FAPEAM).