

DECOQUINATO COMO CANDIDATO ANTIPLASMODIAL FRENTE À RESISTÊNCIA ÀS TERAPIAS COMBINADAS À BASE DE ARTEMISININA

Débora S. Minkovicius¹; Camila S. Barbosa¹; Caroline C. Sousa²; Ana C. Longuini¹; Diogo R. M. Moreira²; Anna Caroline C. Aguiar¹

¹ Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Instituto Gonçalo Moniz – IGM. Fiocruz Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Introdução: O surgimento de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes às terapias combinadas à base de artemisinina representa um desafio crescente no controle da malária. A identificação de marcadores moleculares de resistência reforça a necessidade de novas alternativas terapêuticas. Fármacos que atuam no mecanismo do citocromo bc1, a exemplo da atovaquona, são promissores na profilaxia da doença e, apesar de relatos de resistência, permanecem como candidatas promissoras. O decoquinato, um derivado sintético de quinolona, originalmente empregado na medicina veterinária, apresenta um mecanismo de ação mitocondrial distinto de outras quinolonas. **Objetivos:** Avaliar a atividade antiplasmodial *in vitro* e o perfil de ação do decoquinato em cepas sensíveis e resistentes de *P. falciparum*. **Métodos:** Foram realizados ensaios de atividade antiplasmodial nas cepas 3D7 (sensível) e Dd2 (resistente), além de análises de tempo e estágio de ação, seleção *in vitro* de parasitos sob pressão do composto e sequenciamento dos genes *pfk13*, *prcrt*, *pfmdr1* e *pfcytb*. **Resultados:** O decoquinato apresentou efeito inibitório semelhante entre as cepas 3D7 e Dd2 (IC₅₀ ~ 6 nM), com perfil de ação lenta em comparação a DHA, e mais rápido em comparação a atovaquona. Em comparação com a Atovaquona, a inspeção microscopia dos parasitos revelou diferenças na maneira de inibir o ciclo evolutivo e a formação dos cristais de hemozoína. Uma atividade mais potente contra estágios maduros do parasito (trofozoíto e esquizonte). A pressão seletiva resultou na obtenção de parasitos com aumento de 4,5 vezes no IC₅₀. O sequenciamento preliminar mostrou a mutação V259L no *pfcytb*, e mutações associadas à resistência à cloroquina em *pfmdr1* e *pfcr*, incluindo a mutação rara N75K na *pfcr*. **Conclusão:** O decoquinato demonstrou atividade antiplasmodial contra cepas sensíveis e resistentes, com ação lenta e maior eficácia em estágios maduros. Parasitos resistentes foram obtidos e serão posteriormente avaliados quanto a mutações associadas à resistência.