



XI CONGRESSO DA SOCIEDADE PAULISTA DE PARASITOLOGIA

“Parasitologia Translacional: Da Pesquisa Básica a Saúde Pública”

10 a 12 de abril de 2026 – São Paulo (SP)

TRIPANOTIONA REDUTASE COMO ALVO PARA REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS CONTRA *L. (L.) amazonensis*.

Sarah Santos de Lima Melchert^{1,2*}; Luiz Felipe Domingues Passero²; Fernanda Fernandes de Souza³,
Kathia Maria Honorio³; Márcia Dalastra Laurenti¹.

¹ Laboratório de Patologia das Moléstias Infecciosas (LIM50), FMUSP, São Paulo, Brasil.

² Instituto de Estudos Avançados do Mar (IEAMAR), UNESP, São Vicente, Brasil.

³ Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.

*Autor correspondente: sarahlima@usp.br

A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada que acomete cerca de 1 milhão de pessoas anualmente. Os medicamentos disponíveis são limitados, causando efeitos colaterais graves aos pacientes, evidenciando a necessidade de novos tratamentos eficazes e seguros. Nesse contexto, o reposicionamento de fármacos se destaca como uma abordagem promissora, possibilitando identificar novas indicações para medicamentos já aprovados, reduzindo tempo, custos e riscos associados ao desenvolvimento de novos fármacos. Para selecionar fármacos de reposição, foram efetuados docking molecular utilizando a tripanotiona redutase (TryR) e uma biblioteca de 102 fármacos. Através dessa estratégia observou-se que a clozapina e quinidina apresentavam uma energia de ligação significativa à TrypR, assim ambos os compostos foram avaliados *in vitro* em formas promastigotas e amastigotas intracelulares *L. (L.) amazonensis* além da toxicidade em macrófagos ser avaliada. A miltefosina foi utilizada como fármaco padrão. Em formas promastigotas, após 24 h de incubação, observou-se que a clozapina e a quinidina apresentaram valores de CE₅₀ (36,07 ± 4,96 µg/mL e 31,21 ± 3,15 µg/mL, respectivamente) semelhantes ao observado para a miltefosina (39,3 ± 2,42 µg/mL). Após 72 h, a quinidina (CE₅₀ = 1,96 ± 0,35 µg/mL) demonstrou atividade significativamente superior à da miltefosina (5,67 ± 2,33 µg/mL), enquanto a clozapina apresentou CE₅₀ de 10,29 ± 7,56 µg/mL. Nos ensaios de citotoxicidade em macrófagos, verificou-se que, após 24 h, a quinidina e a clozapina induziram CC₅₀ de 35,97 ± 1,56 e 25,60 ± 4,71 µg/mL, respectivamente, enquanto após 72 h os valores observados foram de 53,23 ± 2,93 µg/mL para a quinidina e 33,67 ± 3,25 µg/mL para a clozapina. Esses resultados indicam que tais compostos apresentam uma faixa de citotoxicidade que varia de semelhante a superior quando comparada à da miltefosina (35,40 ± 1,56 e 29,08 ± 7,08 µg/mL, após 24 e 72h, respectivamente). Adicionalmente, em macrófagos infectados com *L. amazonensis*, a clozapina e a quinidina eliminaram o parasito intracelular com CE₅₀ de 0,35±0,10 e 0,19±0,06 µg/mL, respectivamente, enquanto a miltefosina com 2,15±0,36 µg/mL. Esses resultados indicam que a quinidina apresentou maior potencial antiparasitária e um índice de seletividade aproximadamente cinco vezes superior ao da miltefosina, destacando-se como um candidato promissor para investigações adicionais relacionadas à sua atividade leishmanicida.

Palavras-chaves: Triagem virtual; Atividade leishmanicida; Seletividade.

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; nº processo 2024/05272-3); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).