

AÇÃO ANTIFÚNGICA DE TIAZOLIDINONAS HETEROCÍCLICAS FRENTE A *Candida* sp. E *Rhodotorula* sp.

Lenz, Vinícius Silva¹; Marques, Gabriela Henriques²; Kunzler, Alice³; Nascente, Patrícia da Silva²

¹Universidade Federal de Pelotas, Biotecnologia ; ³Universidade Federal de Pelotas, Instituto de Química e Geociências, Departamento de Química Orgânica; ²Universidade Federal de Pelotas, Instituto de Biologia Laboratório de Micologia. vinilenz42@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

O tratamento das micoses humanas não é sempre efetivo, pois os fármacos antifúngicos disponíveis produzem recorrência ou causam resistência, além de apresentarem importante toxicidade. Por esta razão, há uma busca contínua de novos fármacos antifúngicos mais potentes, mas, sobretudo, mais seguros que os existentes (ZACCHINO, 2001).

Rhodotorula spp. são leveduras da família Cryptococcaceae disseminadas pelo meio ambiente ou comensais da microbiota humana, sendo inclusive isoladas das mãos de profissionais da saúde (MENDES et al., 2008; COPETTI et al, 2003). Quando isoladas de indivíduos saudáveis, membros do gênero *Rhodotorula* spp. representam colonização inofensiva. Contudo, recentemente elas emergiram como sérios patógenos quando uma disfunção ou uma deficiência na defesa no hospedeiro está presente. Embora *Rhodotorula* spp. tenha um perfil de baixa virulência, infecções graves podem ocorrer, e o tratamento é motivo de controvérsia uma vez que esse microrganismo apresenta uma variável sensibilidade aos antifúngicos (COPETTI et al., 2003).

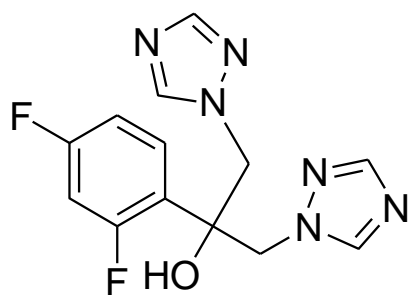
As leveduras do gênero *Candida* têm grande importância pela alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano. Espécies de *Candida* são encontradas no tubo gastrointestinal em 20 a 80% da população adulta saudável. Entre as mulheres, cerca de 20 a 30% apresentam colonização por *Candida* spp. na vagina. Estes microrganismos comensais tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou o comprometimento de barreiras anatômicas.

O objetivo deste estudo foi testar a suscetibilidade de um isolado clínico de *Rhodotorula* sp. comparado a um isolado de *Candida albicans* frente a 16 compostos de Tiazolidinonas Heterocíclicas.

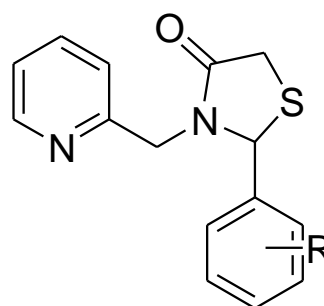
2 MATERIAIS E MÉTODOS

A atividade antifúngica das Tiazolidinonas heterocíclicas (Figura 1) foi testada contra *Candida albicans* (uma cepa) e *Rhodotorula* sp. (uma cepa) através da técnica de microdiluição em caldo, para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Fungicida Mínima (MFC) de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) M27-A3.

Os compostos testados foram sintetizados de acordo com o procedimento da literatura descritos por Cunico et al. (2012) e subdivididos em 16 compostos que foram testados em triplicata, em dez diluições (1:2), que variaram de 0,4 a 400µg/ml.



Fluconazol



Tiazolidinonas heterocíclicas

Figura 1: Estrutura química do antifúngico padrão Fluconazol em comparação a estrutura básica das Tiazolidinonas heterocíclicas

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos de Tiazolidinonas Heterocíclicas foram denominados V9, V10, V13, V15, V19, V20, V21, V22, V23, V24, V27, V28, V29, V30, V57, V58. Desses 16 compostos, dois (V29 e V58) compostos apresentaram alta efetividade contra *Rhodotorula* sp. apresentando a menor média de CIM e CFM, 79µg/mL e 70µg/mL respectivamente, conforme pode ser verificado na Tabela 1.

Tabela 1: Suscetibilidade (Média de três repetições da CIM) de *Rhodotorula* sp. e *Candida albicans* frente a 16 compostos de Tiazolidinonas Heterocíclicas e respectivo radical empregado nos compostos propostos.

| | R | CIM (µg/mL) ^a | |
|-----|---------------------|--------------------------|--------------------|
| | | <i>Rhodotorula</i> sp. | <i>C. albicans</i> |
| V9 | 4-OH | 100 | 280 |
| V10 | 3-F | 122 | 327 |
| V13 | 4-Cl | 128 | 400 |
| V15 | 2,6-Cl | 133 | 400 |
| V19 | 4-F | 160 | 400 |
| V20 | 3-NO ₂ | 100 | 266 |
| V21 | 2-NO ₂ | 140 | 360 |
| V22 | 4-NO ₂ | 100 | 200 |
| V23 | 2-F | 113 | 280 |
| V24 | 3-OH | 108 | 400 |
| V27 | 2-OCH ₃ | 100 | 308 |
| V28 | 3- OCH ₃ | 200 | 266 |
| V29 | 4- OCH ₃ | 79 | 266 |
| V30 | 2-Cl | 100 | 400 |
| V57 | 4- CH ₃ | 100 | 266 |
| V58 | 2-OH | 70 | 266 |

CIM – Concentração Inibitória Mínima

R – radical da Tiazolidinonas heterocíclicas

Todos os compostos mantiveram o valor da CIM igual a CFM. Numa análise geral, conforme resultados apresentados na tabela observou-se MIC_{médio} da *Rhodotorula* sp. igual a 109µg/ml e o MIC_{médio} da *C. albicans* igual a 317,81µg/ml.

DIEKEMA et al. (2005), em estudo semelhante com fluconazol, demonstraram que algumas cepas de *Rhodotorula* sp. foram mais resistentes *in vitro* ao Fluconazol, apresentando MIC₅₀ >128 µg/ml. Comparando aos antifúngicos de uso

em micoses oportunistas, Anfotericina B (MIC₅₀, 1 µg/ml) e Flucitosina (MIC₅₀, 0.12 µg/ml) são ambos ativos *in vitro*, assim como os novos triazóis também tem atividade *in vitro*, sendo o Ravuconazol o mais ativo (MIC₅₀, 0.25 µg/ml).

Os estudos de suscetibilidade dos 16 compostos frente a outras espécies fúngicas estão sendo realizados, bem como a investigação da citotoxicidade de todos esses compostos.

4 CONCLUSÃO

Nesse estudo, conclui-se que *Rhodotorula* spp. é mais sensível as Tiazolidinonas do que a *Candida albicans*, apresentando numa baixa CIM e CFM. Mais investigações são necessárias para o desenvolvimento de um novo composto antifúngico.

5 REFERÊNCIAS

- CLSI - Clinical And Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard-third edition. CLSI document M27-A3. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- COPETTI, F.; RECH, A.; AZEVEDO, K.; PASQUALOTTO, G.; MENESES, C.; MACHADO, A.; BRUNETTO, A.; *Rhodotorula* spp. em pacientes com câncer. 10º Congresso de Pesquisa e desenvolvimento Saúde do Mercosul, Porto Alegre, 2003.
- DIEKEMA, D. J.; PETROELJE, B.; MESSER S. A.; HOLLIS, R. J.; PFALLER, M. A. J. Clin. Microbiol. **January 2005** vol. 43 no. 1 **476-478**
- DIGNANI M.C., SOLOMKIN J.S., ANAISSIE E. Candida. In: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA (eds) Medical Mycology. 1ª Edição, Churchill Livingstone, Filadélfia, p. 195-239, 2003.
- GOUVÊA, P.D.; BAREÑO, V.D.O.; BOSENBECKER, J.; DRAWANZ, B.B.; NEUENFELDT, D.P.; SIQUEIRA, M.G.; CUNICO, W. *Ultrason Sonochemistry*. **2012**, *19*, 1127.
- MENDES, J. F. et al. Isolamento de *Rhodotorula* spp. de mãos de profissionais da saúde. **XVII Congresso de Iniciação Científica**, Pelotas, 2008.
- SAMONIS, G.; ANATOLIOTAKI, M.; APOSTOLAKOU, H.; MARAKI, S.; MAVROUDIS, D.; GEORGOULIAS, V.; *Infection*, **2001**, *29*, 173.
- ZACCHINO, S. Estratégia para a descoberta de novos agentes antifúngicos. In: YUNES, R.A. E CALIXTO, J.B. *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*. Chapecó: Argos. 2001. p. 435-479.