

Avaliação da Atividade Antifúngica de Calixarenos contra Isolados Clínicos *Paracoccidioides brasiliensis*

Fabiano S. Reis (IC)^{1,*}, Marcilene C. de Oliveira (PG)², Cleide V.B. Martins (PQ)², Maria A. de Resende (PQ)², Ângelo de Fátima (PQ)¹.

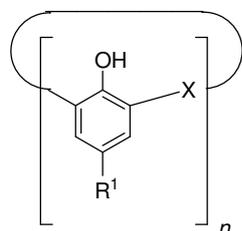
¹Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFMG, Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901. (*E-mail: fabsourei@hotmail.com)

²Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901.

Palavras Chave: Calixarenos, Atividade antifúngica, *Paracoccidioides brasiliensis*.

Introdução

Paracoccidioidomicose é uma infecção endêmica da região tropical da América do Sul causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* (*Pb*)^[1]. A inalação dos esporos desse fungo provoca, na maioria das vezes, o comprometimento das funções pulmonares. Adicionalmente, o uso irregular de medicamentos indicados para o tratamento de infecções causadas por fungos, tem favorecido o surgimento de resistência por parte desses microrganismos, o que dificulta o tratamento dessas infecções. Calixarenos são macrociclos constituídos por unidades fenólicas ligadas entre si por grupos metilênicos ou átomos de enxofre (Fig. 1). Estudos apontam os calixarenos como uma importante classe de moléculas com perfis funcionais biológico e tecnológico^[2]. Neste trabalho avaliou-se a



- R¹ = tBu, X = -CH₂-, n = 4 (1)
 R¹ = H, X = -CH₂-, n = 4 (2)
 R¹ = tBu, X = -CH₂-, n = 6 (3)
 R¹ = H, X = -CH₂-, n = 6 (4)
 R¹ = tBu, X = -CH₂-, n = 8 (5)
 R¹ = H, X = -CH₂-, n = 8 (6)

X = -CH₂- Calixarenos

X = S Tiacalixarenos

atividade antifúngica de seis calixarenos (Fig. 1) contra isolados clínicos de *P. brasiliensis* (*Pb*).

Figura 1. Estruturas químicas dos calixarenos e tiacalixarenos.

Resultados e Discussão

Os calixarenos 1-6 (Fig. 1) foram sintetizados de acordo com metodologias descritas na literatura^[3]. A avaliação das atividades antifúngicas dos compostos contra isolados clínicos de *P. brasiliensis* (*Pb*) foi realizada seguindo o protocolo M27-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), com algumas modificações. A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada através de microdiluições das soluções testadas e o fármaco fluconazol foi empregado como controle positivo. Na Tabela 1 estão apresentados os valores de CIM

obtidos para os calixarenos 1-6, após 24 horas da administração sobre a cultura dos fungos.

Tabela 1: Valores de CIM^a (µg/mL) dos compostos 1-6 contra isolados clínicos de *P. brasiliensis* (*Pb*).

Fungo	Calixarenos Estudados						Fluconazol
	1	2	3	4	5	6	
Pb MG05	16	128	128	64	128	128	8
Pb01	16	32	64	64	32	64	4
Pb18	64	>128	128	128	>128	128	8
Pb 608	32	128	64	32	32	64	1
Pb 17	64	>128	64	32	64	64	10
Pb MG04	32	>128	128	128	64	128	8
Pb B339	64	>128	128	128	64	128	8

^aCIM = concentração inibitória mínima necessária para inibir 100% do crescimento dos fungos.

Como mostrado na Tabela 1, todos os compostos estudados apresentaram atividade antifúngica (MIC ≤128 µg/mL) para, no mínimo, três dos sete isolados clínicos de *P. brasiliensis* (*Pb*). O calixareno 1 foi mais potente contra os isolados clínicos de *P. brasiliensis* (*Pb*) (16<CIM<64).

Conclusões

Os calixarenos 1-6 apresentam boa a moderada atividade antifúngica contra *P. brasiliensis* (*Pb*). Estudos sobre o mecanismo de ação contra *P. brasiliensis* (*Pb*) e a síntese de derivados do calixareno 1 estão em andamento em nossos laboratórios.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPEMIG, ao CNPq e à CAPES pelo financiamento e concessão das bolsas de estudo.

¹de Fátima, A.; Fernandes, S.A.; Sabino, A.A. *Curr. Drug Discovery Technol.* **2009**, *6*, 151.

²Brummer, E.; Castaneda, E.; Restrepo, A. *Clin. Microbiol. Rev.* **1993**, *6*, 89.

³(a) Gutsche, C.D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 234. (b) Perret, F.; Lazar, A.N.; Coleman, A.W. *Chem. Commun.* **2006**, 2425. (c) Chawla, H.M.; Santra, A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2605.