

O aumento da atividade antifúngica do clioquinol pela coordenação a n-butilestanho(IV) e pela combinação fluconazol/complexo

Karina Silva de Oliveira Ferraz (PG)¹, Ludmila F. Gouveia (IC)², Daniel A. Santos (PQ)² Heloisa Beraldo (PQ)¹ *kferraz@ufmg.br

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Departamento de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Palavras Chave: clioquinol, n-butilestanho(IV), atividade antifúngica

Introdução

5-cloro-7-iodo-hidroxi-8-ol (clioquinol, HQI) é um derivado de 8-hidroxiquinolina empregado anteriormente como anti-parasitário de uso oral. Formulações tópicas de clioquinol ainda estão disponíveis para o tratamento de infecções por fungos e parasitas.¹ Complexos de estanho(IV) são conhecidos por suas aplicações como antimicrobianos e biocidas.²

No presente trabalho o complexo de n-butilestanho(IV) com clioquinol, previamente obtido³, foi avaliado quanto à atividade antifúngica frente a quatro espécies de *Candida sp.* pelo método de microdiluição. Foi feito também um estudo do efeito das combinações farmacêuticas complexo/fluconazol e clioquinol/fluconazol em 12 cepas de *C. albicans*.

Resultados e Discussão

O complexo foi mais ativo que o clioquinol livre e que fluconazol frente a todas as espécies de *Candida* (Tabela 1). Os melhores resultados foram obtidos contra *C. albicans* e *C. glabrata* (CIM = 1,17 µM), mostrando a eficácia da coordenação ao n-butilestanho(IV).

A partir desses resultados, foi realizado o estudo dos efeitos das combinações clioquinol/fluconazol (HQI/fluco) e complexo/fluconazol (SnQI/fluco) frente às diferentes cepas de *C. albicans*. As duas combinações foram avaliadas utilizando a técnica do tabuleiro de xadrez.⁴

A combinação SnQI/fluco mostrou um efeito aditivo contra a maioria das cepas testadas, enquanto a combinação HQI/fluco teve efeito aditivo em apenas 5 cepas. A combinação SnQI/fluco revelou-se mais potente do que a combinação HQI/fluco contra o crescimento das cepas ATCC 18804, 038-SB/BO e 073-CH/VG/VD sendo que o efeito passou de indiferente para aditivo.

A Tabela 2 mostra os valores de concentração inibitória fracionária, CIF = (CIM comb. com A /CIM A) + (CIM comb. com B /CIM B). (comb. = combinação)

Tabela 1. Concentração inibitória mínima (CIM) em µM frente às diferentes espécies de *Candida sp.*

Composto	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
HQI	6,55	6,55	3,27	6,55
[Sn(QI) ₂ Bu].Cl	1,17	2,33	1,17	4,67
Sn(Bu)Cl ₃	NA	NA	NA	NA
Fluconazol	6,53	104,5	6,53	6,53

*NA – Não ativo

Tabela 2. Concentração inibitória fracionária (CIF) frente a diferentes cepas de *C. albicans*.

<i>C. albicans</i>	CIF HQI	CIF SnQI
ATCC 18804	1,125	0,922
038-SB/BO	1,125	0,875
076-CH/BO/VD	0,914	0,539
093-SB/BO/RG	0,734	0,988
064-CH/BO/VD	0,569	0,519
022-CH/BO/VD	0,664	0,664
030-CH/BO/VD	1,194	1,094
111-CH/BO/VD	1,125	1,125
073-CH/VG/VD	1,094	0,617
072-CH/BO/VD	1,109	1,109
031-CH/BO/VD	0,944	0,944
024-CH/BO/VD	1,125	1,125

* CIF ≤ 0,5 - sinérgica; CIF > 0,5 e ≤ 1,0 - aditiva; CIF 1,0 < CIF ≤ 4,0 - indiferente; CIF > 4,0 - antagonista.

Conclusões

O complexo foi 6 vezes mais ativo que clioquinol frente *C. albicans*. O efeito aditivo da combinação HQI/fluco mostra sua eficácia. A coordenação do clioquinol ao estanho(IV) e a combinação SnQI/fluco constituiram excelentes estratégias de aumento da ação antifúngica do clioquinol.

Agradecimentos

CNPq, Fapemig e INCT-Inofar.

¹ Mao, X.; Schimmer, A.D. *Toxicol. Let.* **2008**, *182*, 1.

² Mendes, I.C.; et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1454.

³ Ferraz, K.; et al. *Coordination of clioquinol to metal ions as a strategy of increasing antifungal activity*, XV BMIC, Angra dos Reis, Rio de Janeiro, Brasil, **2010**.

⁴ Santos, D.A.; Hamdan, J.S. *Med. Mycol.* **2006**, *44*, 357.