

O USO POTENCIAL DOS METALOFÁRMACOS NO TRATAMENTO DE MICOSES COM ÊNFASE EM: *Sporothrix* spp.

MARCELA BRANDÃO COSTA¹; ISABELA DE SOUZA MORALES²; JULIANA TASENDE FERRANDO³; ADRIANA CASTRO PINHEIRO⁴; ANGELITA GOMES REIS⁵; RENATA OSÓRIO DE FARIA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – marcelabc@hotmail.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – isabelasmorales99@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – tasendejul@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – acpinheiro@ufpel.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – angelitagomes@gmail.com

⁶Nome da Instituição do Orientador – renataosoriovet@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose subcutânea causada por fungos termodimórficos do gênero *Sporothrix*, que compõem um complexo de espécies. Nos últimos anos, o número de casos dessa enfermidade tem aumentado, especialmente em felinos, assim como sua expansão geográfica, impulsionada pelo crescimento da esporotricose zoonótica (Gremião et al., 2021).

No Brasil, existem atualmente diferentes cenários epidemiológicos, incluindo áreas de hiperendemicidade, além de grandes surtos em várias regiões da América do Sul e casos esporádicos em outros continentes, resultando em um crescente interesse global sobre a doença (Etchecopaz et al., 2021; Rachman et al., 2022). Em alguns estados brasileiros a esporotricose é uma doença de notificação compulsória (Gremião et al., 2021).

O tratamento dessas infecções tem sido um desafio, uma vez que as opções terapêuticas são limitadas a três principais classes de antifúngicos (poliênicos, triazólicos e equinocandinas), que são utilizadas para tratar diversos tipos de infecções fúngicas, incluindo as causadas por *Sporothrix* spp. (Robbins et al., 2016). Além disso, o tratamento antifúngico geralmente exige a administração prolongada de medicamentos para garantir a sua eficácia o que pode diminuir o comprometimento do tutor na adesão desse tratamento, além dos efeitos colaterais indesejáveis ao paciente (Butts et al., 2012).

O tratamento convencional da esporotricose é realizado por meio de monoterapia com itraconazol ou de sua combinação com iodeto de potássio. O itraconazol deve ser administrado com alimentos para melhorar a absorção, e seu uso concomitante com antiácidos deve ser evitado, pois podem reduzir sua eficácia (Reis et al., 2012). No entanto, o aumento da resistência ao itraconazol (ITZ) em casos de esporotricose tem se tornado uma preocupação crescente, o que torna essencial o monitoramento dessa resistência e a busca por novas alternativas terapêuticas antifúngicas (Pereira et al., 2010; Waller et al., 2021).

Nesse contexto, os complexos metálicos têm sido amplamente investigados para o tratamento de diversas doenças, devido às suas propriedades terapêuticas. Uma variedade desses compostos tem sido utilizada na medicina, como no caso da cisplatina e seus complexos de segunda e terceira gerações, à base de platina, que são altamente eficazes no tratamento de cânceres (De Azevedo-França et al., 2021).

Embora pesquisas relacionadas ao desenvolvimento de novos metalofármacos para o tratamento de doenças tenham avançado, o uso desses compostos como agentes antifúngicos ainda é pouco explorado. No contexto das

micoses, especialmente nas infecções causadas por *Sporothrix* spp., essa estratégia oferece potenciais oportunidades para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas (Rodrigues et al., 2022; Zheng et al., 2017). O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura para explorar o uso de metalofármacos como alternativa no tratamento da esporotricose humana e animal.

2. METODOLOGIA

A metodologia adotada nesta pesquisa segue um delineamento descritivo e consiste em uma breve revisão da literatura científica relevante ao tema. A busca bibliográfica foi realizada manualmente nas plataformas PubMed e Researcher, utilizando as palavras-chave em inglês “*Sporothrix*”, “sporotrichosis” e “metallopharmaceuticals”. Para os parâmetros de inclusão, foi estabelecida uma restrição temporal de duas décadas na seleção dos artigos. Além disso, foram excluídos da análise os estudos cuja disponibilidade integral não pôde ser garantida, bem como aqueles cujos resultados careciam de fundamentação teórica e aplicação prática substanciais, inviabilizando sua inclusão nesta investigação. Essa abordagem permitiu uma seleção criteriosa dos materiais, garantindo que os artigos escolhidos fossem altamente relevantes para o estudo.

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escassez de novos antimicrobianos no mercado, aliada ao crescente avanço da resistência microbiana, tem impulsionado a busca por novas opções terapêuticas, um esforço liderado sobretudo pela comunidade acadêmica. Entre esses novos estudos, estão descobertas de várias moléculas com potencial antifúngico, incluindo peptídeos antimicrobianos (PAMs), extratos de plantas, ervas e especiarias, materiais poliméricos modificados com moléculas de atividade antimicrobiana conhecida, além de moléculas orgânicas e complexos à base de metais (WHO, 2017; Ghosh et al., 2018; Kenawy et al., 2007; Lemire et al., 2013).

De acordo com a pesquisa realizada, o uso de metalofármacos na terapêutica de diversas enfermidades é uma prática usual, mas ainda em desenvolvimento no que diz respeito ao *Sporothrix* spp. e a outros fungos, conforme constatado na literatura encontrada. Constatou-se, ainda, que o uso de complexos metálicos, em comparação com compostos orgânicos, oferece vantagens como a versatilidade estrutural e eletrônica, permitindo a exploração de diferentes geometrias e estados de oxidação dessas moléculas. Dessa forma, eles podem agir diretamente em processos redox, ciclos catalíticos, inibição de enzimas ou até mesmo como transportadores de moléculas bioativas (Yufanyi et al., 2020).

Dentre esses metais, os íons de prata (Ag^+) e cobre (Cu^+), demonstram efeitos antimicrobianos potentes contra fungos e bactérias, devido a suas cargas positivas que provocam uma atração eletrostática em direção à membrana, resultando em lise celular (Dibrov al., 2008; Gagini et al., 2018). No caso de *Candida albicans*, por exemplo, as nanopartículas de prata (AgNPs) comprometem a barreira de permeabilidade da membrana celular ao causar danos a bicamada lipídica, levando ao vazamento de íons e outros elementos essenciais, além de formar poros e dissipar o potencial elétrico das membranas (Kim et al., 2009).

Cortat e Zobi 2023, fizeram uma revisão sobre o uso de compostos que contêm azóis antifúngicos como ligantes em conjunto com metais de transição para a descoberta de novas drogas. E encontraram alguns estudos que demonstraram

que a associação dos azóis com metais de transição, como cobalto, cobre, ferro e zinco, resulta em compostos que podem potencializar ou modificar a atividade biológica dessas moléculas. E ressaltam que essa abordagem pode oferecer uma forma de superar a resistência a medicamentos e melhorar a eficácia de tratamentos. Esses achados sugerem que a formação de complexos de metálicos com antifúngicos azóis como o clotrimazol e o itraconazol podem aprimorar significativamente a atividade contra espécies de *Sporothrix*.

4. CONCLUSÕES

As pesquisas voltadas para o desenvolvimento de novos compostos à base de metalofármacos no tratamento da esporotricose têm mostrado resultados promissores. Essa estratégia propõe o uso desses compostos como uma alternativa no tratamento de micoses, abrindo possibilidades para tratar casos refratários de esporotricose em humanos e animais, seja em associação com antifúngicos tradicionais ou como tratamento único. No entanto, mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para confirmar a eficácia e a segurança dessas novas opções no combate às infecções por *Sporothrix* spp..

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BUTTS, A.; KRYSAN, D. J. Antifungal drug discovery: Something old and something new. **PLoS Pathogens**, v.8, n.9, p.e1002870, 2012.
- CORTAT, Y.; ZOBI, F. Resurgence and Repurposing of Antifungal Azoles by Transition Metal Coordination for Drug Discovery. **Pharmaceutics, Basel**, v. 15, n. 10, p. 2398, 2023.
- GREMIÃO, I. D. F.; DA SILVA DA ROCHA, E. M.; MONTENEGRO, H.; CARNEIRO, A. J. B.; XAVIER, M. O.; DE FARIAS, M. R.; WILSON MANSO, F.; ASSUNÇÃO PEREIRA, R. H. M.; PEREIRA, S. A.; & LOPES-BEZERRA, L. M. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, Brasil, v.52, n.1, p.107-124, 2021.
- DE AZEVEDO-FRANÇA, J. A.; BORBA-SANTOS, L. P.; DE ALMEIDA PIMENTEL, G.; FRANCO, C. H. J.; SOUZA, C.; DE ALMEIDA CELESTINO, J.; NAVARRO, M. Antifungal promising agents of zinc(II) and copper(II) derivatives based on azole drug. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.219, p.111401, 2021.
- DIBROV, P.; DZIOBA, J.; GOSINK, K. K. Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag(+) in *Vibrio cholerae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46, p.2668-2670, 2002.
- ETCHECOPAZ, A.; TOSCANINI, M. A.; GISBERT, A.; MAS, J.; SCARPA, M.; IOVANNITTI, C. A.; BENDEZÚ, K.; NUSBLAT, A. D.; IACHINI, R.; CUESTAS, M. L. *Sporothrix brasiliensis*: A Review of an Emerging South American Fungal Pathogen, Its Related Disease, Presentation and Spread in Argentina. **Journal of Fungi**, v.7, n.3, p.170, 2021.
- GAGINI, T.; COLINA-VEGAS, L.; VILLARREAL, W.; BORBA-SANTOS, L. P.; DE SOUZA PEREIRA, C.; BATISTA, A. A.; NAVARRO, M. Metal–azole fungistatic drug complexes as anti- *Sporothrix* spp. Agents. **New Journal of Chemistry**, v.42, p.13641-13650, 2018.
- GHOSH, C.; Sarkar, P.; Issa, R.; Haldar, J. Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. **Trends Microbiol.**, 27, 323–338, 2019.
- Singh, P.A.; Desai, S.D.; Singh, J. A Review on Plant Antimicrobials of Past Decade. **Curr. Top. Med. Chem.**, 18, 812–833, 2018.

- GREENE, C.E. Antimicrobial Drug Formulary. In: GREENE, C.E. Infectious diseases of the dog and cats. 4 ed. Elsevier Acad Pr., p. 1307-1308, 2012.
- KENAWY, E.R.; Worley, S.D.; Broughton, R. The Chemistry and Applications of Antimicrobial Polymers: A State-of-the-Art Review. **Biomacromolecules**, 8, 1359–1384, 2007.
- KIM, J. K.; SUNG, W. S.; SUH, B. K.; MOON, S. K.; CHOI, J. S.; KIM, J. G. et al. Antifungal activity and mode of action of silver nanoparticles on *Candida albicans*. **Biomaterials**, v.22, p.235-242, 2009.
- LEMIRE, J.A.; Harrison, J.J.; Turner, R.J. Antimicrobial Activity of Metals: Mechanisms, Molecular Targets and Applications. **Nat. Rev. Microbiol.**, 11, 371–384, 2013.
- PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R. L.; SILVA, J. N.; et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v.166, p.290-294, 2010.
- RACHMAN, R.; LIGAJ, M.; CHINTHAPALLI, S.; WANI, R. S. Zoonotic acquisition of cutaneous *Sporothrix brasiliensis* infection in the UK. **BJM Case Reports**, v.15, n.5, p.15, 2022.
- REIS, E. G.; GREMIÃO, I. D.; KITADA, A. A.; et al. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, n.6, p.399-404, 2012.
- ROBBINS, N.; WRIGHT, G. D.; COWEN, L. E. Antifungal drugs: the current armamentarium and development of new agents. **Microbiology Spectrum**, v.4, n.5, p.FUNK-0002-2016, 2016.
- RODRIGUES, Anderson Messias et al. **Current Progress on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Sporotrichosis and Their Future Trends**. *Revista de Fungos*, v. 8, n. 8, pág. 776, 2022.
- YUFANYI, D. M. et al. Platinum(II) and Ruthenium(II) complexes in medicine: Antimycobacterial and Anti-HIV activities. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 414, 2020.
- ZHENG, W., SUN, W., & SIMEONOV, A.. **Drug repurposing screens and synergistic drug-combinations for infectious diseases**. **British Journal of Pharmacology**, 175(2), 181-191, 2017.
- WALLER SB, Dalla Lana DF, Quatrin, PM, Ferreira MRA, Fuentefria, AM, Mezzari A. Antifungal resistance on *Sporothrix* species: an overview. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2021.
- WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. Available online: <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accessed on Set. 2024).