

TESTES DE SUSCEPTIBILIDADE DE AMOSTRAS DE *FONSECAEA PEDROSOI* A ASSOCIAÇÃO DE TIABENDAZOL E ANFOTERICINA B "IN VITRO"

Maria Aparecida de RESENDE (1)

R E S U M O

Foram realizados testes de suscetibilidade "in vitro" com a associação de anfotericina B e tiabendazol em 5 amostras de *Fonsecaea pedrosoi*, o agente mais comum da cromomicose. A associação das duas drogas apresentou apenas um efeito aditivo em todas as amostras examinadas.

I N T R O D U Ç Ã O

O tiabendazol tem sido utilizado no tratamento da cromomicose por alguns pesquisadores e os resultados observados têm sido diversos. SOLANO⁹ obteve desaparecimento da lesão de alguns pacientes com o uso de doses prolongadas de 2 mg/dia da droga. Entretanto, nem todos os casos responderam ao tratamento e algumas recaídas ocorreram após a interrupção do uso da droga. BATTISTINI & SIERRA² relatam sucesso no tratamento de uma lesão ulcerada causada por *Fonsecaea pedrosoi* utilizando aplicações tópicas de tiabendazol pulverizado diretamente sobre a lesão. Mais recentemente BAYLES⁴ relata sucesso do uso oral por dois anos de tiabendazol sozinho ou, então, associado com excisão cirúrgica em alguns pacientes. LOPES (informações pessoais), não obteve nenhum sucesso no tratamento de alguns pacientes com a droga isolada.

O tiabendazol, 2-(4'-tiazoli) benzimidazol, foi primeiramente descoberto como potente anti-helmíntico. Posteriormente descobriu-se que a droga inibia o crescimento de fungos saprofiticos. ROBINSON & col.⁶ relatam a inibição "in vitro" de várias espécies fúngicas, entre as quais algumas pertencentes aos gêneros *Aspergillus*, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizopus* e *Sco-*

pulariopsis. Em 1969, ROBINSON & col.⁷ em artigo de revisão relatam ainda a inibição "in vitro" de outros fungos: *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Cladosporium carrionii*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, entre outros.

BATTISTINI & col.³ utilizaram o tiabendazol em preparações tópicas em vários casos de "tinhas". Concluíram que a droga era um antifúngico efetivo e que clarificava as lesões tão rapidamente quanto a administração sistêmica de griseofulvina.

ALLEN & GOTLIEB¹ atribuem a ação do tiabendazol à sua inibição à cadeia de transporte de elétrons, ação essa que ocorreria entre o substrato e o coenzima Q. Com isso não se formariam ATPs, havendo portanto decréscimo na produção de proteínas, aminoácidos, ácidos nucléicos e outros componentes essenciais. Também ficaria diminuída a permeação de nutrientes dependentes de energia como os aminoácidos e carboidratos.

A anfotericina B (AmB) é um antibiótico poliênico e, como tal, causa danos irreversíveis à membrana, levando a perda de nucleótides, aminoácidos e ions. Age possivelmente se combinando com esteróis de membranas citoplasmáticas.

(1) Prof. Assistente do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

Pensou-se na associação "in vitro" das duas drogas com a finalidade de verificar se haveria um sinergismo entre as mesmas e a possibilidade de aplicação de ambas no tratamento da cromomicose em doses menores, com menor prejuízo de efeitos colaterais para o paciente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 5 amostras de *Fonsecaea pedrosoi* isoladas de pacientes de cromomicose de Santa Casa de Belo Horizonte. As amostras vinham sendo mantidas em ágar Sabouraud Dextrose. O inóculo foi obtido de cultura de 7 dias de crescimento em meio sintético de asparagina⁸. O micélio era homogeneizado em solução fisiológica em homogeneizador manual. Gotas dessa suspensão eram inoculadas em tubos contendo um volume final de 5 ml de meio sintético de asparagina contendo diferentes concentrações das drogas. A leitura do crescimento foi feita em fotocolorímetro Klett Summerson (filtro verde) após homogeneização do micélio. Em todos os experimentos foi feita a inoculação de um tubo controle, que não continha nenhuma das drogas.

O tiabendazol (Usafarma) foi utilizado a partir de uma solução aquosa de 10 mg/ml. Após a filtração da solução em milipore, diversas concentrações da droga foram obtidas através do método de diluições sucessivas no meio de cultura.

A anfotericina B foi utilizada na forma de Fungizona (Squibb) e partiu-se de uma solução de 5,0 mg/ml. As concentrações das drogas usadas isoladamente foram as seguintes:

Tiabendazol: 10 — 5,0 — 1,0 — 0,1 e 0,01 µg/ml

Anfotericina B: 5,0 — 1,0 — 0,1 — 0,05 e 0,01 µg/ml.

As concentrações das duas drogas usadas em associação foram:

TABELA I

Concentrações de AmB e Tiaben em associação

Tiaben (µg/ml)	AmB (µg/ml)
5,0	2,5
2,5	0,5
0,5	0,05
0,05	0,025
0,005	0,005

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossos resultados foram expressos na Tabela II.

TABELA II

Efeito aditivo da AmB e Tiaben em *Fonsecaea pedrosoi*

Amostra	C.M.I. em µg/ml (*)			
	Drogas isoladas Tiaben	AmB	Drogas associadas Tiaben	AmB
1	5,0	1,0	2,5	0,5
2	5,0	1,0	2,5	0,5
3	5,0	5,0	5,0	2,5
4	5,0	5,0	5,0	0,5
5	5,0	1,0	2,5	0,5

(*) Concentração mínima inibitória

A associação das duas drogas "in vitro" não apresentou sinergismo para as amostras utilizadas, uma vez que o sinergismo ocorre somente quando a inibição do crescimento do microrganismo é obtida por 1/4 da C.M.I. de uma droga associada ao 1/4 da C.M.I. da outra droga⁵. Em todas as amostras verificamos apenas um efeito aditivo das duas drogas. Metade da C.M.I. de cada droga associada provocou a mesma inibição do crescimento das amostras 1, 2 e 5. Na amostra 3, menos sensível à AmB, o efeito aditivo foi menor, enquanto que na 4, que se comporta da mesma maneira frente à AmB, o efeito aditivo foi maior. É provável que a associação das duas drogas no tratamento da cromomicose apresente apenas o efeito aditivo no paciente.

S U M M A R Y

Susceptibility of *Fonsecaea pedrosoi* to thiabendazole and amphotericin B

"In vitro" susceptibility tests were performed with 5 strains of *Fonsecaea pedrosoi*, the most common agent of chromomycosis, testing them against different concentrations of thiabendazole and amphotericin B, isolatedly or in combination. An additive effect was observed for all strains, but no synergism could be disclosed.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Cid Ferreira Lopes, Chefe da II.^a Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte, pelas sugestões e fornecimento das biopsias dos pacientes, para a obtenção das amostras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, P. M. & GOTTLIEB, D. — Mechanism of action of fungicide thiabendazole, 2-(4'-thiazolyl) benzimidazole. *Appl. Microbiol.* 20: 919-926, 1970.
2. BATTISTINI, F. & SIERRA, R. N. — Tratamiento de un caso de cromomicosis con aplicaciones locales de thiabendazole. *Dermatol. Venezolana* 73: 10, 1968.
3. BATTISTINI, F.; ZAIAS, M.; SIERRA, R. N. & REBELL, G. — Clinical antifungal activity of thiabendazole. *Arch. Dermat.* 109: 695-699, 1974.
4. BAYLES, M. A. H. — The treatment of chromomycosis with thiabendazole. *Arch. Dermat.* 104: 476-483, 1971.
5. DUPONT, B. & DROUHET, E. — Methode rapide de la determination de la synergie antifongique. *Bull. Soc. Franc. Mycol. Méd.* 6: 291-294, 1977.
6. ROBINSON, H. J.; PHARES, H. F. & GRAESSLE, O. E. — Antimycotic properties of thiabendazole. *J. Invest. Dermat.* 42: 479-482, 1964.
7. ROBINSON, H. J.; SILBER, R. H. & GRAESSLE, O. E. — Thiabendazole: toxicological, pharmacological and antifungal properties. *Texas Rep. Biol. Med.* 27: 537-559, 1969.
8. SMITH, C. E.; WHITING, E. G.; BAKER, E. E.; ROSENBERGER, H. C.; BEARD, R. R. & SAITO, M. T. — The use of coccidioidin. *Amer. Rev. Tuberc.* 57: 330, 1948.
9. SOLANO, E. — Tratamiento de la cromoblastomicosis con thiabendazole. *Med. Cutanea* 3: 277-286, 1966.

Recebido para publicação em 8/3/1979.