



POTENCIAL MODULADOR DE MONOTERPENOS SOBRE A RESISTÊNCIA DE DERMATÓFITOS A TERBINAFINA: ÊNFASE NA MEMBRANA PLASMÁTICA E BOMBAS DE EFLUXO.

Ânderson de Vasconcelos Pinto¹, Fillipe de Oliveira Pereira²

RESUMO

As dermatofitoses são infecções que acometem os tecidos queratinizados de humanos e animais por fungos denominados dermatófitos. *Microsporum* e *Trichophyton* estão entre os gêneros de fungos dermatófitos causadores de *tinea capitis* (couro cabeludo). Terbinafina, uma alilamina, é muito utilizada no tratamento das dermatofitoses. No entanto, o aparecimento de fungos resistentes impulsiona estudos com produtos naturais. Estes podem se apresentar como novos agentes moduladores da resistência fúngica por inibição de bombas de efluxo na membrana plasmática. Neste estudo, foi analisada a atividade moduladora dos monoterpênicos terpinoleno e dihidrojasmona sobre a resistência de *M. canis* LM 216, *T. interdigitale* H6 e *T. interdigitale* $\Delta mdr2$ a terbinafina. A concentração inibitória mínima (CIM) das drogas-teste foram determinadas por microdiluição. Os efeitos das drogas-teste sobre a funcionalidade da membrana plasmática (liberação de K^+) foi realizada. Posteriormente, a CIM da terbinafina foi determinada em concentrações subinibitórias dos monoterpênicos (ensaio de modulação). Por fim, um estudo de associação foi realizado com terbinafina e monoterpênicos (*checkerboard*). Dihidrojasmona foi mais potente que terpinoleno porque apresentou menores valores de CIM. Todos os fungos sensíveis a terbinafina a partir de 1 $\mu\text{g/mL}$. Todas as drogas-teste aumentaram a liberação de K^+ quando comparadas ao controle sem drogas ($p < 0,05$). Dihidrojasmona modulou a resistência dos dermatófitos frente a terbinafina e terpinoleno modulou a resistência apenas de *M. canis* LM216 e *T. interdigitale* $\Delta mdr2$. A associação entre terbinafina e monoterpênicos mostrou-se sinérgica, confirmando a propriedade antifúngica e moduladora de dihidrojasmona e terpinoleno.

Palavras-chave: Antifúngico, Dermatófitos, Resistência, bombas de efluxo, monoterpênicos.

¹Aluno do curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Unidade acadêmica de Saúde, UFPA, Cuieté, PB, e-mail: andersonpinto00@outlook.com

²Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, professor adjunto da UFPA, Centro de Educação em Saúde, Unidade Acadêmica de Saúde, UFPA, Cuieté, PB, e-mail: fillipefop@yahoo.com.br

POTENTIAL MODULATOR OF MONOTERPENES ON THE RESISTANCE OF DERMATOPHTHES TO TERBINAFFINE: EMPHASE IN PLASMA MEMBRANE AND EFFLUX PUMPS

ABSTRACT

Dermatophytoses are infections that affect the keratinized tissues of humans and animals by fungi called dermatophytes. *Microsporum* and *Trichophyton* are among the genomes of dermatophytic fungi that cause tinea capitis (scalp). Terbinafine, an allylamine, is widely used in the treatment of dermatophytoses. However, the appearance of resistant fungi boosts studies with natural products. These may present as novel fungal resistance modulating agents by inhibiting plasma membrane efflux pumps. In this study, the modifying activity of the monoterpenes terpinolene and dihydrojasnone on the resistance of *M. canis* LM 216, *T. interdigitale* H6 and *T. interdigitale* Δ mdr2 to terbinafine were analyzed. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the test drug was determined by microdilution. The effects of test drugs on plasma membrane functionality (K⁺ release) were performed. Subsequently, the MIC of terbinafine was determined at subinhibitory concentrations of the monoterpenes (modulation assay). Finally, an association study was performed with terbinafine and monoterpenes (checkerboard). Dihydrojasnone was more potent than terpinolene because it presented lower MIC values. All fungi sensitive to terbinafine from 1 μ g / mL. All test drugs increased K⁺ release when compared to drug-free control (p <0.05). Dihydrojasnone modulated the resistance of the dermatophytes to terbinafine and terpinolene modulated the resistance only of *M. canis* LM216 and *T. interdigitale* Δ mdr2. The association between terbinafine and monoterpenes was shown to be synergistic, confirming the antifungal and modulating properties of dihydrojasnone and terpinolene.

Keywords: Antifungal, Dermatophytes, Resistance, efflux pumps, monoterpenes..