

RESUMO - CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - IMUNOLOGIA

**AVALIAÇÃO DO PRODUTO NATURAL PIPERINA E DE HÍBRIDOS
HETEROCICLOS NA INFECÇÃO COM O FUNGO SPOROTHRIX
BRASILIENSIS E SPOROTHRIX SCHENKII**

William Wallace Da Silva Vieira (williamwallacedsv@gmail.com)

Mayara Michelle Ferreira Santana (mayaramichellefs@gmail.com)

Afonso S. M. M. Velez (afonsosv30@gmail.com)

Jhon Jhamilton Artunduaga Bonilla (jhab61@hotmail.com)

Celio Geraldo Freire De Lima (celio@biof.ufrj.br)

Marco Edilson F. De Lima (marcoedilson@gmail.com)

Danielle De Oliveira Nascimento (daniongabi@gmail.com)

A esporotricose é uma micose considerada negligenciada pela OMS, que acomete humanos e diversas espécies animais, com evolução subaguda a crônica e lesões polimórficas, geralmente restritas à pele, tecido subcutâneo e linfáticos adjacentes. No Brasil, a epidemia zoonótica é causada principalmente por *Sporothrix brasiliensis*,

cuja transmissão ocorre majoritariamente pelo contato com gatos infectados. A gravidade da doença aumentou nas últimas décadas, com elevação nas hospitalizações humanas e nos casos zoonóticos. Embora várias espécies possam ser afetadas, o gato doméstico (*Felis catus*) apresenta a forma clínica mais severa, mesmo quando imunocompetente.

O itraconazol (ITZ) é o antifúngico de escolha, com taxa de cura de cerca de 90% em humanos, mas apenas 40% a 77% em felinos. Outras opções em humanos incluem anfotericina B, iodeto de potássio e terbinafina. Em gatos, a combinação de ITZ com outros antifúngicos também apresenta eficácia limitada (48% a 73%), com efeitos colaterais relevantes. Além disso, cepas clínicas de *S. brasiliensis* têm demonstrado resistência aos antifúngicos disponíveis, o que dificulta o tratamento. Assim, há urgência no desenvolvimento de novas terapias antifúngicas, especialmente contra *S. brasiliensis*.

Os produtos naturais têm se mostrado fontes promissoras de novas moléculas bioativas.

Entre as classes estudadas, destacam-se os

alcaloides, como a piperina, uma amida natural extraída da pimenta preta (*Piper nigrum*), com atividade antiparasitária descrita. Foram desenvolvidos compostos híbridos baseados na piperina e anéis triazólicos, formando o núcleo 1,2,4-triazol-3-tiona, presente no antifúngico protioconazol, que inibe a enzima fúngica CYP51 (esterol 14 α -demetilase). A inibição dessa enzima compromete a integridade da membrana celular fúngica, impedindo a síntese de ergosterol.

Foram realizados ensaios biológicos com piperina e dois derivados híbridos sintéticos: Cy (piperina + triazol com grupo cicloexil) e BUT (piperina + triazol com grupo n-butil), utilizando *S. brasiliensis* (ATCC 5110) e *S. schenckii* (ATCC 10199-18). Os testes, realizados conforme o CLSI (M27-A3), mostraram que a piperina inibiu o crescimento fúngico a 5 $\mu\text{g/mL}$, enquanto os derivados Cy e BUT foram mais potentes (2,5 $\mu\text{g/mL}$). A citotoxicidade foi avaliada em três linhagens celulares (fibroblastos LLC-MK2, macrófagos felinos FcW e fibroblastos felinos ETC) e não houve toxicidade nas concentrações de 0,5, 1 e 5 $\mu\text{g/mL}$.

A toxicidade aguda dos compostos também foi avaliada em larvas de *Galleria mellonella*, com injeção de 10 μ L na última proleg esquerda, nas concentrações de 1 a 30 μ g/mL, e monitoramento da sobrevivência por 15 dias. Observou-se toxicidade dose-dependente, e o derivado BUT foi o mais bem tolerado, com 60–80% de sobrevivência a 10 μ g/mL — quatro vezes superior à dose necessária para inibir *Sporothrix*. Assim, o derivado BUT se destaca como alternativa promissora para futuros testes contra a esporotricose.

Nossos resultados ressaltam o potencial da piperina como precursora de novas moléculas antifúngicas. Novos testes *in vitro* e *in vivo* estão planejados para confirmar a eficácia dos compostos contra células e biofilmes de *Sporothrix*, componente crucial da virulência e transmissão do fungo.

Palavras-chave: *sporothrix*; esporotricose; micose; macrófago; fagocitose; piperina; composto natural.