



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE ARIL-TIAZOIS SUBSTITUÍDOS FRENTE A CEPAS PLANCTÔNICAS DE CANDIDA SPP.

Mirelle Galeno Amaral¹
Larícia Évila De Carvalho²
Patrício Ferreira Felício³
Erika Helena Salles De Brito⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: O gênero *Candida* é composto por leveduras oportunistas mas que podem causar doenças em indivíduos saudáveis. A resistência de espécies de *Candida* aos antifúngicos existentes já é uma realidade, somado a isso, o limitado número de antifúngicos disponíveis para o tratamento de candidíases, leva a necessidade de buscar novas alternativas terapêuticas. **OBJETIVO:** Sabendo disso, o estudo investigou a eficácia de compostos aril-tiazóis no combate a infecções por *Candida* spp. A pesquisa se concentrou em avaliar a atividade antifúngica dessas moléculas contra células de *Candida* em suspensão (planctônicas). **METODOLOGIA:** Para análise dos compostos, realizou-se o Teste de Microdiluição em Caldo, de acordo com a Norma M27-A3, a qual descreve o método preconizado pelo Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Para a microdiluição foram utilizadas placas de 96 poços e controles de crescimento e de esterilidade foram incluídos. **RESULTADOS:** Apesar da relevância clínica e da promessa dos compostos tiazólicos em outras pesquisas, os resultados obtidos neste estudo indicaram que os aril-tiazóis testados não demonstraram atividade antifúngica significativa contra as cepas de *Candida* analisadas, pelo menos na configuração experimental utilizada. **CONCLUSÃO:** A pesquisa, embora não tenha alcançado os resultados esperados, contribui para o conhecimento sobre o potencial antifúngico de novos compostos e destaca a necessidade de mais investigações para o desenvolvimento de novas terapias contra as candidíases, especialmente considerando a crescente resistência aos antifúngicos convencionais.

Palavras-chave: Candida; aril-tiazóis; sensibilidade; antifúngico.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente,
mirellegalenoo@gmail.com¹

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente,
lariciaevila@gmail.com²

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente,
patricioffelicio@gmail.com³

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Docente,
erika@unilab.edu.br⁴

INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* é composto por fungos leveduriformes, fazem parte deste gênero, mais de 150 espécies, que podem ser encontradas em diversos ambientes, tais como no ar, solo, água, plantas e na microbiota de homens e animais, nos quais espécies de *Candida* podem colonizar vários sítios anatômicos, como pele, trato gastrointestinal, respiratório e genito-urinário (SANTOS, 2021).

Das mais de 150 espécies que compõem o gênero *Candida*, são observadas em pacientes causando doenças, cerca de 16 espécies. Em 95% das infecções por *Candida* spp. os patógenos envolvidos são *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (BORMAN et al., 2019). As enfermidades causadas por leveduras do gênero *Candida* são chamadas de candidíases e apesar de promoverem, em sua maioria, infecções em situações onde há comprometimento da resposta imunológica ou perda da integridade das barreiras naturais de defesa do hospedeiro, existem relatos do acometimento de indivíduos imunocompetentes (PREZZI, 2021).

O escopo das candidíases abrange uma ampla gama de doenças, as quais podem ser caracterizadas por manifestações clínicas superficiais, como a candidíase esofágica e orofaríngea; ou a candidíase invasiva, envolvendo a infecção e disseminação de *Candida* spp, através da corrente sanguínea, a múltiplos órgãos como cérebro, rins, coração, pulmões e fígado (STAUDT, 2018)

Um agravante relacionado às doenças causadas por *Candida* spp. é o aumento de cepas resistentes aos tratamentos tradicionais, que, de acordo com Singh et al. (2015), são baseadas em drogas antifúngicas, incluindo azóis, equinocandinas e polienos. O fluconazol é o mais utilizado no tratamento de candidíase, no entanto, o seu uso clínico excessivo e indiscriminado levou ao surgimento de cepas multirresistentes de *C. albicans*, cabendo salientar que essas cepas multirresistentes ocorrem em frequências superiores às taxas de mutação. Espécies de *Candida* não-*albicans*, responsáveis por um número crescente de casos clínicos, também são frequentemente resistentes ou tolerantes ao fluconazol, o que ocasiona maiores dificuldades em relação ao tratamento (BENAMI, 2018).

Diante dos fatos é real e urgente a busca por novas alternativas terapêuticas e neste contexto entra o tiazol, que é um composto heterocíclico de cinco membros contendo átomos de enxofre e nitrogênio compondo este fragmento molecular. Compostos contendo esta subunidade têm atraído a atenção da química medicinal uma vez que está presente no esqueleto de muitos compostos de ocorrência natural, medicinal e biologicamente ativos, incluindo medicamentos comercializados como ritonavir, penicilina-G, tiazofurina, abafungina, dasatinib, sulfatiazol, bleomicina, pramipexol, febuxostate e vitamina B (CHHABRIA et al., 2016; MILNE et al., 2019). Além disso, a baixa citotoxicidade dos tiazóis contra células sadias constituem boas propriedades conferidas a novos protótipos a fármacos (BIERNASIUK et al., 2021).

O Grupo de Pesquisa em Tecnologia Farmacêutica (TECFAR) da Unilab elegeu um conjunto de moléculas da classe aril-tiazóis substituídos, após um screening inicial frente a diversas cepas de *Candida*. Vale salientar que o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para o tratamento das candidíases pode levar a redução de taxas de mortalidade por infecções fúngicas causadas por *Candida* spp., além de minimizar o ônus financeiro ao paciente e aos serviços de saúde, decorrente de eventuais falhas em tratamentos convencionais que ocorrem em virtude da eminente resistência de *Candida* spp. frente à antifúngicos utilizados na prática clínica. Dessa forma o objetivo da presente pesquisa foi a avaliação in vitro das moléculas TZ-08, TZ-07, TZ-04, TSC-06 da classe aril-tiazóis substituídos, frente às células de *Candida* spp. em sua forma planctônica.

METODOLOGIA

A avaliação da atividade antifúngica das moléculas TZ-08, TZ-07, TSC-06 e TZ-04, foi realizada frente a 10

cepas de *Candida*, sendo nove cepas de *C.albicans* e uma de *C.glabrata*. Para isso, foi realizado o Teste de Microdiluição em Caldo, de acordo com a Norma M27-A3, a qual descreve o método preconizado pelo Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). As soluções de trabalho das moléculas aril-tiazóis substituídos foram diluídas seriadamente em meio RPMI 1640 em um volume final de 100µL por poço. Para as células de *Candida* na forma planctônica, o inóculo foi preparado a partir de colônias com 24h de crescimento, estas foram suspensas em 5mL de solução salina estéril (0,145 mol/L) até atingir uma turbidez compatível com a escala 0,5 na escala de McFarland, sendo diluídos em seguida nas proporções 1:50 e 1:20 em meio RPMI com o intuito de obter uma concentração final de 0,5 a 2,5 x10³ UFC/mL.

Para a microdiluição foram utilizadas placas de 96 poços e controles de crescimento e de esterilidade foram incluídos. Nas placas foram adicionados em cada poço 100 µL de RPMI-1640 adicionado da série de aril-tiazóis substituídos a testada e diluído de forma seriada, e 100 µL do inóculo. As placas foram incubadas a 37 °C após semeio e a leitura visual foi realizada após 48 h.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios in vitro são amplamente utilizados para avaliar a atividade antifúngica de diversos compostos frente a cepas de *Candida* Spp. (MARTINS, et al, 2023). Dentre os testes in vitro utilizados para avaliação da ação antifúngica frente a células planctônicas, tem-se o teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA), cujo objetivo é avaliar a concentração inibitória mínima (MIC) do composto testado. O MIC de um teste diz respeito a menor concentração antifúngica capaz de inibir o crescimento microbiano (BONA, et al, 2014). Com base nisso, observou-se que os compostos aril-tiazóis TZ-08, TZ-07, TZ-04 e TSC-06 não apresentaram atividade contra as cepas de *Candida* utilizadas.

CONCLUSÕES

Apesar das moléculas testadas na presente pesquisa não terem apresentado atividade in vitro contra as cepas de *Candida*, o estudo de novas alternativas terapêuticas, neste caso o conjunto de moléculas da classe aril-tiazóis substituídos frente às células de *Candida* Spp. em sua forma planctônica foi de extrema relevância para prática clínica, contribuindo com o desenvolvimento de um nova alternativa terapêutica, tendo em vista a possibilidade de possível implementação de um tratamento alternativo ao que já é comumente utilizado, ou como uma forma de potencializar a ação de antifúngicos tradicionalmente utilizados.

Contudo, o período de desenvolvimento das atividades do projeto foi fundamental para o desenvolvimento acadêmico dos envolvidos na pesquisa. Apesar das dificuldades encontradas, mesmo após a finalização da vigência da bolsa, a pesquisa será concluída e mais testes serão realizados a fim de verificar a eficácia das moléculas, sendo os resultados publicados posteriormente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo financiamento da pesquisa intitulada “Avaliação da atividade antifúngica de aril-tiazóis substituídos frente a cepas planctônicas e biofilme de *Candida* spp.” executada entre 01/09/2023 a 31/08/2024, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic).

Agradeço aos professores Jamerson Ferreira, Erika Helena Salles e Anelise Maria Costa pela orientação e

apoio durante o desenvolvimento do projeto. Sua expertise e paciência foram fundamentais para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- BEN-AMI, R. Treatment of Invasive Candidiasis: A Narrative Review. *Journal of Fungi*, v. 16; n. 4, 2018.
- BIERNASIUK, A; BERECKA-RYCERZ, A; GUMIENICZEK, A; MALM, M; ŁĄCZKOWSKI, KZ; SZYMAŃSKA, J; MALM, A. The newly synthesized thiazole derivatives as potential antifungal compounds against *Candida albicans*. *Appl Microbiol Biotechnol*, V. 105, P. 6355-6367, 2021.
- BONA, Eliana, et al. Comparação de métodos para avaliação de atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (cim) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. *Arquivos do Instituto Biológico*, v.81, p. 218-225, 2014.
- BORMAN, A. M., MULLER, J., WALSH-QUANTICK, J., SZEKELY, A., PATTERSON, Z., PALMER, M. D., ... & JOHNSON, E. M. Fluconazole resistance in isolates of uncommon pathogenic yeast species from the United Kingdom. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v.63, n.8, p. 211-19, 2019.
- CHHABRIA, M. T.; PATEL, S.; MODI, P.; BRAHMKSHATRIYA, P. S. THIAZOLE: A Review on Chemistry, Synthesis and Therapeutic Importance of Its Derivatives. *Curr. Top. Med. Chem.*, v.16, p.2841-2862, 2016.
- MARTINS, L. de P. S.; FERREIRA, L. D. M.; SOUZA, L. B.; ALVES, L. G. S.; LOPES, D. de S. A.; MENDES, S. J. F.; SERRA, I. C. P. B. ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA ESPÉCIE VEGETAL LIBIDIBIA FERREA FRENTE A CANDIDA PARAPSILOSIS: UMA ABORDAGEM IN VITRO. *REVISTA FOCO*, [S. l.], v. 16, n. 6, p. e2131, 2023. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/2131>. Acesso em: 31 ago 2024.
- MILNE, G.W.A. *Ashgate Handbook of Antineoplastic Agents*, Primeira edição., Taylor & Francis, London, 2019.
- OUF, S.A.; GOMHA, S.M.; EWEIS, M.; OUF, A.S.; SHARAWY, I.A. Efficiency of Newly Prepared Thiazole Derivatives against Some Cutaneous fungi. *Bioorg. Med. Chem*, v.26, p.3287-3295, 2018
- SANTOS, L. M. M. D. Investigação do potencial antifúngico de lectina de sementes de Moringa oleífera (WSMoL) contra espécies de *Candida* e *Cryptococcus*. 2021.
- SING, N.; UPRETI, D. K.; SINGH, B. R.; PANDEY, G.; VERMA, S.; ROY, S.; NAQVI, A. H; RAWAT, A. K. S. Quercetin Sensitizes Fluconazole-Resistant *Candida albicans* To Induce Apoptotic Cell Death by Modulating Quorum Sensing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Volume, v. 59, n. 4, 2015.
- STAUDT, K. J. Avalia o farmacodinâmica/farmacocinética in vivo do efeito antifúngico do clioquinol e seus derivados sint ticos em modelo de candidíase sist mica. 2018.
- PREZZI, C. A. Candidíase vulvovaginal: caracteriza o, tratamento, consequências da automedica o e o papel do farmacêutico na dispensa o de medicamentos. 2021.