NOVOS HÍBRIDOS DE TIOSSEMICARBAZONA: UMA REVISÃO BIBLIOMÉTRICA DE SUAS PROPRIEDADES ANTIFÚNGICA NA ÚLTIMA DÉCADA

Araújo, Ana Vitória Pereira De [1]
Lima, Luiz Vitor De Oliveira [2]
Oliveira, Jamerson Ferreira De [3]

RESUMO

Assim como as bactérias, os fungos também podem desenvolver resistência a medicamentos. O uso excessivo e inadequado de antifúngicos, tanto em ambientes clínicos quanto agrícolas, tem favorecido a seleção de cepas resistentes, tornando o tratamento de infecções fúngicas cada vez mais desafiador. Os principais patógenos fúngicos que afetam os seres humanos incluem espécies de Candida, Aspergillus, Pneumocystis e Cryptococcus. Os complexos de tiossemicarbazona têm atraído grande interesse no campo da química farmacêutica devido às suas propriedades químicas e biológicas diversificadas, incluindo atividades antimicrobianas, antitumorais, antivirais e, em especial, antifúngicas. O presente trabalho tratou-se de uma revisão bibliométrica voltada na utilização de novos híbridos contendo a tiossemicarbazona nos últimos 10 anos, com ênfase em atividades antifúngicas, usando o Web of Science, Science Direct, PubMed, Scielo e BVS como base de dados. As palavras-chave utilizadas foram "thiosemicarbazone", "molecular hybridization", "hybrids", "synthesis", com o uso dos operadores booleanos AND e OR. No total, foram identificados 2434 artigos, os quais foram processados na ferramenta digital Rayyan, resultando na identificação de 398 duplicatas, e após a aplicação dos criteris de inclusão e exclusçao, 15 artigos foram incluidos na pesquisa e 2030 foram excluidos. Os artigos encontrados foram divididos referentes com a grupo molecular pertencente ao híbrido formado. Os grupos que apresentaram maior número de artigos foram os híbridos de imidazol e antipirina, estando esses grupos presentes em 3 e 2 artigos respectivamente. Os demais grupos moleculares foram visualizados em menor quantidade com apenas 1 artigo. Pode-se concluir que através da análise dos artigos revisados apresentam um panorama interessante sobre a pesquisa de novos híbridos contendo a tiossemicarbazona, destacando os grupamentos com Imidazol e Antipirina onde ambos apresentaram atividades antifúngicas promissoras.

Palavras-chave: Tiossemicarbazona; Híbridos; Atividades antifúngicas.

Universidade da Integração da Lusofonia Afro-brasileira- UNILAB , Instituto de Ciências da saúde-ICS, Discente, anavitoriaara@aluno.unilab.edu.br[1]
Universidade da Integração da Lusofonia Afro-brasileira- UNILAB , Instituto de Ciências da saúde-ICS, Discente, luizvitor@aluno.unilab.edu.br[2]
Universidade da Integração da Lusofonia Afro-brasileira- UNILAB , Instituto de Ciências da saúde-ICS, Docente, jamerson@unilab.edu.br[3]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

Assim como as bactérias, os fungos também podem desenvolver resistência a medicamentos. O uso excessivo e inadequado de antifúngicos, tanto em ambientes clínicos quanto agrícolas, tem favorecido a seleção de cepas resistentes, tornando o tratamento de infecções fúngicas cada vez mais desafiador (Nartop, et al, 2024). Existem mais de 1,5 milhão de espécies de fungos, mas apenas cerca de 300 são conhecidas por causar doenças em humanos. No entanto, a vasta diversidade de espécies fúngicas torna o desenvolvimento de tratamentos eficazes um grande desafio essa questão é particularmente preocupante em pacientes imunocomprometidos, onde infecções fúngicas podem ser fatais (Araújo Neto, L.N et al, 2020).

Os principais patógenos fúngicos que afetam os seres humanos incluem espécies de Candida, Aspergillus, Pneumocystis e Cryptococcus. Esses microrganismos são frequentemente encontrados em ambientes hospitalares e instalações de cuidados prolongados, onde podem se tornar particularmente letais para pacientes imunocomprometidos, como aqueles com HIV/AIDS ou submetidos a quimioterapia. A erradicação de colônias fúngicas é um desafio clínico exacerbado pelo rápido desenvolvimento de resistência aos antifúngicos convencionais e pela capacidade desses patógenos de formar biofilmes (Bajaj; Buchanan; Grapperhaus, 2021).

Os complexos de tiossemicarbazona têm atraído grande interesse no campo da química farmacêutica devido às suas propriedades químicas e biológicas diversificadas, incluindo atividades antimicrobianas, antitumorais, antivirais e, em especial, antifúngicas. Essas moléculas possuem uma estrutura orgânica multidentada, permitindo a coordenação com íons metálicos para formar complexos que potencializam suas atividades biológicas (Dilek Nartop et al. 2024). Devido à sua capacidade de se ligar a metais como cobre, níquel, zinco e ferro, formando complexos com significativa atividade antifúngica, os substituintes de tiossemicarbazona interferem em processos celulares vitais da célula fúngica, como a síntese de proteínas e a estabilidade da membrana celular, resultando em destruição celular. Derivados de tiofeno e tiosemicarbazona demonstram atividade antifúngica contra Candida albicans (Araújo Neto, L.N et al, 2020).

A presença de átomos como nitrogênio e enxofre nos anéis heterocíclicos da tiossemicarbazona, aliada à sua capacidade de formar complexos metálicos, pode aumentar sua eficácia antifúngica. Esses fatores facilitam uma melhor penetração nas células fúngicas e induzem a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), desencadeando estresse oxidativo. Esse mecanismo contribui para a toxicidade seletiva contra os patógenos (Araújo Neto et al., 2020). Sabe-se que a tiossemicarbazona possui um núcleo versátil, contendo átomos de nitrogênio e enxofre, o que a torna ideal para hibridizações moleculares. No campo da química medicinal, a hibridização envolve a combinação de diferentes moléculas em um único composto, aumentando sua especificidade e eficácia em diversos contextos biológicos (Kostas; Steele, 2020).

METODOLOGIA

O presente trabalho tratou-se de uma revisão bibliométrica voltada na utilização de novos híbridos contendo a tiossemicarbazona nos últimos 10 anos, com ênfase em atividades antifúngicas. Usando o Web of Science, Science Direct, PubMed, Scielo e BVS como base de dados. As palavras-chave utilizadas foram "thiosemicarbazone", "molecular hybridization", "hybrids", "synthesis", com o uso dos operadores booleanos AND e OR. No total, foram identificados 2434 artigos, os quais foram processados na ferramenta digital Rayyan, resultando na identificação de 398 duplicatas. Os critérios de inclusão aplicados foram artigos que utilizaram a tiossemicarbazona em seus estudos, que tiveram processo de hibridização molecular como estratégia de planejamento e que foram voltados para a ação antifúngica, e os critérios de exclusão foram

ISSN: 2447-6161

artigos que fogem da temática principal, que não estão dentro do recorte temporal e além de outras revisões. Após esse processo 15 artigos foram incluídos e 2030 excluidos.
Os artigos incluídos foram subdivididos de acordo com a grupo molecular pertencente ao híbrido formado, ao todo foram encontrados 12 grupos. Além disto os artigos foram sequenciados a partir do seu ano de publicação, após a organização dos dados, foram produzidos resumos para cada um dos artigos do banco de dados a fim de analisar sequencialmente os dados mais relevantes e identificar os grupos moleculares mais promissores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos encontrados foram divididos referentes com a grupo molecular pertencente ao híbrido formado. Os grupos que apresentaram maior número de artigos foram os híbridos de Imidazol e Antipirina, estando esses grupos presentes em 3 e 2 artigos respectivamente, os demais grupos moleculares foram visualizados em menor quantidade com apenas 1 artigo. Os dados podem ser visualizados na figura 1.

Figura 1: Divisão dos grupos moleculares.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Analisando os artigos dos híbridos de imidazol foi possível ver que os compostos testados apresentaram atividade antifúngica moderada, destacando os análogos substituídos em C-3, independentemente do tipo de função (tiossemicarbazona ou tiazolidiniona) e da substituição nos anéis fenólicos (Lima-Neto et al., 2023).
Em relação aos híbridos de antipirina, em boa parte dos artigos os compostos testados exibiram um efeito inibitório elevado, além disso, foi ressaltado que a presença de grupamentos de antipirina-tiazol apresentou uma eficácia maior contra as cepas fúngicas. Vale ressaltar que, alguns estudos realizaram a síntese de moléculas híbridas contendo os fragmentos antipirina e tiossemicarbazona e seus bioisósteros onde a mudança do substituinte era no átomo N-4 dos híbridos e os substituintes apresentados foram H, CH3, C2H5, Ph e 4-OCH3-C6H4 onde essa escolha de substituição pode afetar os resultados (Abbas et al., 2023).
Dentre os grupos restantes, os híbridos de Selenocroman-4-ona se destacaram, onde os compostos apresentaram atividade contra Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Candida zeylanoides e Candida albicans sensível. Segundo as pesquisas, essa atividade é devida à presença de um grupo fenil em N-4 da tiossemicarbazona e um átomo de flúor em C-6 da selenochroman-4-ones (Xu et al., 2019).
O corte temporal para o estudo foi de 10 anos, onde foi possível observar que até o ano de 2018 não haviam artigos voltados para essa temática. Houve um aumento do número de artigos em 2021, além de ser perceptível a visualização de uma constante nos anos seguintes. Pode-se supor que em 2024 se mantenha na constante assim como nos anos anteriores, levando em consideração que a conta do ano ainda não foi finalizada e o mesmo já apresenta um quantitativo de artigos muito próximo dos 3 anos anteriores. Os dados podem ser visualizados na figura 2.

Figura 2: Corte temporal.

Fonte: Autoria própria, 2024.

ISSN: 2447-6161

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que através da análise dos artigos revisados apresentam um panorama interessante sobre a pesquisa de novos híbridos contendo a tiossemicarbazona, destacando os grupamentos com Imidazol, Antipirina e Selenocroman-4-ona onde ambos apresentaram atividades antifúngicas promissoras. A evolução do número de publicações ao longo da última década, especialmente o aumento significativo a partir de 2021, sugere um crescente interesse pela temática, que pode se manter constante em 2024, considerando que o volume de artigos até o momento já se aproxima do total dos três anos anteriores. Esses dados indicam uma tendência positiva e um potencial para a descobertas de novos híbridos, reforçando assim o incentivo de novas pesquisas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Dr. Jamerson Ferreira de Oliveira pela orientação.

REFERÊNCIAS

ABBAS, S. Y. et al. Synthesis and Evaluation of Antipyrine Derivatives Bearing a Thiazole Moiety as Antibacterial and Antifungal Agents. Synthetic Communications, v. 53, n. 21, p. 1812–1822, 30 ago. 2023.

ARAÚJO NETO, L. N. et al. Thiophene-thiosemicarbazone derivative (L10) exerts antifungal activity mediated by oxidative stress and apoptosis in C. albicans. Chemico-Biological Interactions, v. 320, n. 2020, p. 109028, 1 abr. 2020.

BAJAJ, K.; BUCHANAN, R. M.; GRAPPERHAUS, C. A. Antifungal activity of thiosemicarbazones, bis(thiosemicarbazones), and their metal complexes. Journal of Inorganic Biochemistry, v. 225, n. dezembro 2021, p. 111620, dez. 2021.

CEBOTARI, D.; BUILS, J.; FLOQUET, S. A new series of bioactive Mo(V)2O2S2-based thiosemicarbazone complexes: Solution and DFT studies, and antifungal and antioxidant activities. Journal of Inorganic Biochemistry, v. 245, n. 18 de maio de 2023, p. 112258, 1 ago. 2023.

DAMIT, N. S. H. H. et al. Synthesis, structural characterisation and antibacterial activities of lead(II) and some transition metal complexes derived from quinoline-2-carboxaldehyde 4-methyl-3-thiosemicarbazone. Inorganica Chimica Acta, v. 527, n. 01 de novembro de 2021, p. 120557, nov. 2021.

DILEK NARTOP et al. Novel α-N-heterocyclic thiosemicarbazone complexes: synthesis, characterization, and antimicrobial of properties investigation. RSC Advances, v. 14, n. 40, p. 29308–29318, 1 jan. 2024.

KOSTAS, I. D.; STEELE, B. R. Thiosemicarbazone Complexes of Transition Metals as Catalysts for Cross-Coupling Reactions. Catalysts, v. 10, n. 10, p. 1107, 24 set. 2020.

LIMA-NETO, R. G. et al. Antifungal Efficacy of Imidazo[1,2- a]Pyrazine-Based Thiosemicarbazones and Thiazolidinediones Against Sporothrix Species. Future Microbiology, v. 18, n. 17, p. 1225–1233, 26 out. 2023.

ROGOLINO, D. et al. Thiosemicarbazone scaffold for the design of antifungal and antiaflatoxigenic agents: evaluation of ligands and related copper complexes. Scientific Reports, v. 7, n. 1, 11 set. 2017.

SALEM, M. et al. Novel Structural Hybrids of Pyrrole and Thiazole Moieties: Synthesis and Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activities. Acta Chimica Slovenica, v. 68, n. 4, p. 990–996, 15 dez. 2021.

TENÓRIO, R. P. et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. Química Nova, v. 28, n. 6, p. 1030–1037, dez. 2005.

XU, H. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel semicarbazone-selenochroman-4-ones

ISSN: 2447-6161

hybrids as potent antifungal agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 29, n. 23, p. 126726, dez. 2019.

ISSN: 2447-6161