

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE BIOMEDICINA

AMÁLIA NICOLI DA SILVA
GILMAR AGOSTINHO DE ARAÚJO FILHO
MARCILENE MARIA DE OLIVEIRA

**ESTUDO SOBRE A AÇÃO DE COMPOSTOS PIRIDIL-
TIAZOL FRENTE A CEPAS DE *CANDIDA ALBICANS*
DE INTERESSE MÉDICO**

RECIFE
2021

**AMÁLIA NICOLI DA SILVA
GILMAR AGOSTINHO DE ARAÚJO FILHO
MARCILENE MARIA DE OLIVEIRA**

**ESTUDO SOBRE A AÇÃO DE COMPOSTOS PIRIDIL-
TIAZOL FRENTE A CEPAS DE *CANDIDA ALBICANS*
DE INTERESSE MÉDICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Biomedicina do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Me. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE
2021

S586e

Silva, Amália Nicoli da

Estudo sobre a ação de compostos piridil-tiazol frente a cepas de *Candida albicans* de interesse médico./ Amália Nicoli da Silva; Gilmar Agostinho de Araújo Filho; Marcilene Maria de Oliveira. - Recife: O Autor, 2021.

34 p.

Orientadora: Prof. Luiz da Silva Maia Neto .

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2021.

1. *Candida Albicans*. 2. Piridil-Tiazol. 3. Fatores de Virulência. 4. Resistência. I. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. II. Título.

CDU: 616-071

**AMÁLIA NICOLI DA SILVA
GILMAR AGOSTINHO DE ARAÚJO FILHO
MARCILENE MARIA DE OLIVEIRA**

**ESTUDO SOBRE A AÇÃO DE COMPOSTOS PIRIDIL-
TIAZOL FRENTE A CEPAS DE *CANDIDA ALBICANS*
DE INTERESSE MÉDICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador - Titulação
Prof. Me. Luiz da Silva Maia Neto

Examinador 1 - Titulação
Prof. Me. Wesley Félix de Oliveira

Examinador 2 - Titulação
Prof. Me. Caio César da Silva Guedes

Nota: _____

Data: ___/___/___

Esse trabalho é dedicado a todos aqueles que amamos e que nos ajudaram nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecemos a Deus pelo dom da vida, aos nossos queridos familiares pelo apoio durante a graduação e em especial ao nosso orientador, MSc Luiz da Silva Maia Neto, por todo aprendizado e disposição a ajudar sempre que necessário.

Aos nossos professores (as) pelos ensinamentos prestados, sabendo que “o que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano”. - Isaac Newton

*“Aprenda com o ontem, viva o hoje, tenha
esperança no amanhã. O importante é
nunca parar de questionar.”
(Albert Einstein)*

RESUMO

A Piridina e o Tiazol são compostos heterocíclicos que possuem diversas funções em sistemas biológicos, desempenhando papéis fundamentais na elaboração de fármacos e métodos terapêuticos contra tumores, vírus, bactérias e fungos. A *Candida albicans* é um fungo comensal responsável por infecções oportunistas, e normalmente é tratada com o azólico Fluconazol, porém esse tratamento vem se tornando ineficaz devido a mutações genéticas em fatores de resistência. Neste cenário, a utilização de compostos piridina e tiazol aparecem como alternativas interessantes contra a *C. albicans*, tendo em vista suas atividades biológicas frente a outras espécies de fungos. Este trabalho de conclusão de curso tem por objetivo realizar um estudo sobre os atributos da piridina e do tiazol contra o fungo *Candida albicans*. Trata-se de uma revisão bibliográfica utilizando a pesquisa qualitativa em diversos bancos de dados literários. Os artigos pesquisados e selecionados relataram sobre características biológicas da *C. albicans*, propriedades químicas e farmacológicas da piridina e do tiazol e sua ação contra o fungo.

Palavras-chave: *Candida albicans*. Piridil-Tiazol. Fatores de virulência. Resistência.

ABSTRACT

Pyridine and Thiazol are heterocyclic compounds that have several functions in biological systems, playing fundamental roles in the development of drugs and therapeutic methods against tumors, viruses, bacteria and fungi. *Candida albicans* is a commensal fungus responsible for opportunistic infections, and is usually treated with the azole Fluconazole, but this treatment has become ineffective due to genetic mutations in resistance factors. In this scenary, the use of pyridine and thiazole compounds appear as interesting alternatives against *C. albicans*, considering their biological activities against other fungal species. This course completion work aims to carry out a study on the attributes of pyridine and thiazole against *Candida albicans* fungus. This is a literature review using qualitative research in several literary databases. The researched and selected articles reported on biological characteristics of *C. albicans*, chemical and pharmacological properties of pyridine and thiazol and their action against the fungus.

Keywords: *Candida albicans*; Pyridyl-thiazole; Virulence factors; Resistance

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Representação estrutural da piridina.....	13
FIGURA 2: Representação estrutural do tiazol.....	15

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Resultados.....	23
----------------------------------	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CH: Hidrocarboneto

CIM: Concentração inibitória mínima

FDA: *Food and Drug Administration*

NADP: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

REA: Relação estrutura-atividade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Piridina	16
3.1.2 Atividade Biológica da Piridina	17
3.2 Tiazol	18
3.2.1 Atividade Biológica do Tiazol	19
3.3 <i>Candida albicans</i>	19
3.4 Mecanismos de Resistência Fúngica	20
3.5 Tratamento Convencionais e suas limitações	21
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A piridina é um azaareno, composto básico para todas as piridinas, sua estrutura é formada por um núcleo de benzeno e apresenta um nitrogênio substituindo um hidrogeno (CH) (NCBI, 2021). Ela é uma unidade heterocíclica que atua como catalisador em diversas espécies de fármacos, seu nucleotídeo NADP é um oxi redutor enzimático em sistemas biológicos e reações químicas (CHAUBEY; PANDEYA, 2011).

Sua estrutura de anel heterocíclico com um nitrogênio agregado confere a piridina uma ampla capacidade de ação inibitória em sistemas biológicos, funcionando contra atividades parasitárias, antioxidantes, tumorais, microbianas, bacterianas e fúngicas. Compostos com piridina conjugados a sua estrutura, além de mostrarem essa capacidade inibidora, também mostram ação preventiva contra espécies de fungos (SUN et al., 2014). Derivados de piridina também têm excelentes resultados de bloqueio da ação biológica contra fungos das espécies *Stemphylium lycopersici*, *Fusarium oxysporum sp. Cucumerium* e *Botrytis cinerea* (MU et al., 2016).

O Tiazol é um composto orgânico presente em subunidades de bioativos com uma ampla aplicação biológica e farmacológica (SILVA. 2014). Os tiazóis, constituídos de nitrogênio e enxofre, têm uma atividade biológica com alto potencial como antimicrobianos e antifúngicos, sendo um bom candidato para síntese de produtos naturais (GAIKWAD et al., 2013). Compostos com núcleo tiazol têm boas avaliações em atividades antiparasitárias, antivirais, antibacterianas, e antifúngicas, permitindo o desenvolvimento de vários fármacos a partir dele (ESPINDOLA, 2014). Compostos heterocíclicos de tiazol são de fácil síntese e mostram atividade antifúngica contra outros gêneros de fungo, como o *Cryptococcus* e nas suas espécies *C. gattii* e *C. neoformans* (SÁ, et al., 2017). O tiazol, quando agregado em derivados de piridina, obtém boa ação de bloqueio contra a enzima lanosterol C14 α -desmetilase, presente em cepas patogênicas de *C. albicans* (PRICOPIE, et al 2019).

A *Candida albicans* é um fungo comensal diploide pleomórfico com alta prevalência em mamíferos, podendo ser patogênico dependendo da circunstância do hospedeiro, como imunossupressão ou tratamento farmacológico inadequado. Este fungo se estabelece nas superfícies mucocutâneas da pele, boca, trato gastrointestinal, trato reprodutivo feminino (NOBLE et al., 2017). Esta espécie de fungo desenvolveu mecanismos evolutivos para se adaptar a diversos sítios do

organismo humano, como a criação de uma interface entre o fungo e o hospedeiro para colonização a partir da interação de adesinas com a superfície mucosa, essas adaptações permitem a *C.albicans* comensalizar um hospedeiro saudável sem desencadear resposta imune. Em contrapartida, essas adaptações em um sistema imune comprometido podem acarretar infecções nos tecidos subjacentes, levando a patologias mais graves (NIKOU et al., 2019).

As infecções causadas por leveduras da espécie *Candida albicans* são tratadas com antifúngicos azólicos, dentre os mais conhecidos está o fluconazol, porém com o passar do tempo a *C.albicans* vem desenvolvendo mecanismos de resistência contra o medicamento que podem ter relação com diversos fatores como diminuição da ligação do fármaco, acúmulo intracelular da droga e mutações de gene como acontecem no ERG3 (GIRELLI et al., 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar um estudo sobre as propriedades farmacológicas do piridil-tiazol frente a natureza parasitária da *Candida albicans*.

2.2 Objetivos específicos

- Relatar o potencial farmacológico do piridil-tiazol;
- Reportar sobre as características do piridil-tiazol;
- Dissertar acerca da atividade biológica do piridil-tiazol contra cepas de

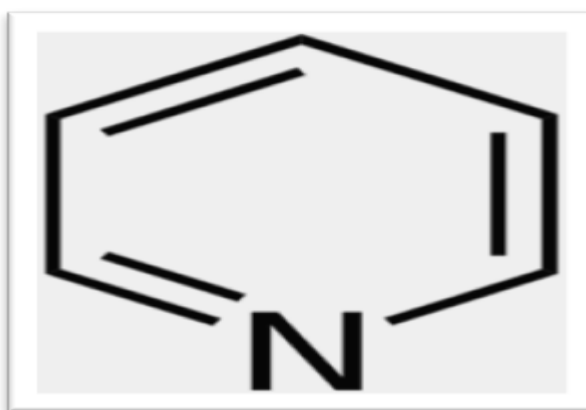
Candida albicans

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Piridina

A piridina (figura 1) é um anel benzênico que se apresenta com a estrutura heterocíclica com um átomo de nitrogênio no lugar de um hidrôcarboneto, e que faz participações em inúmeros processos bioquímicos, tornando esse aromático a base para vários compostos de fins farmacológicos (NCBI, 2021).

FIGURA 1 – Representação estrutural da Piridina



Fonte: Adaptado de Química Orgânica (2012)

Tais derivados podem ser projetados por métodos de síntese e adição, sua estrutura benzênica, de átomos de oxigênio, hidróxido, nitrogênio, radicais e outros azaarenos como Triazolo e Hidrazona. Essas adições estruturais na piridina refletem em uma otimização na atividade antifúngica através da relação entre a atividade do composto e a estrutura fúngica, que acontece contra espécies como *Stemphylium lycopersici*, *Fusarium oxysporum* sp. *Cucumerium* e *Botrytis cinérea* (MU et al., 2016).

Em avaliações *in vitro* e no estudo sobre dinâmica e atracamento molecular relatam que os híbridos de piridinas sintetizados servem como ligantes em proteínas-alvo na glucosamina-6-fosfato sintase: uma enzima de membrana celular, para o intuito de oxidar, e interferir na bioatividade fúngica e microbiana. Apresentando a possibilidade para o desenvolvimento de novos alvos fármacos antifúngicos, desta dinâmica molecular (FLEFEL et al., 2018).

3.1.1 Atividade biológica da piridina

O núcleo de piridina tem capacidade de atuar em vários mecanismos bioquímicos de sistemas biológicos diversos, realizando ações inibitórias em células tumorais, radicais livres, enzimas, vírus, espécies bacterianas e em espécies de leveduras, neste último, a piridina tem boa atividade contra a proliferação de vários fungos, caracterizando-se como uma alternativa versátil para o tratamento fungicida (SUN, 2014).

Azólicos e fenóis são anéis heterocíclicos com nitrogênio na sua cadeia principal. As relações de estrutura-atividade (REA) destes derivados aumentam a capacidade farmacológica contra diversos agentes infecciosos, como microrganismos e leveduras, e elevam potencial terapêutico contra distúrbios metabólicos e celulares, como diabetes e tumores. Além da junção de um diazol aumentar a fungicida em dez vezes comparados aos valores originais (TAHIR et al, 2021).

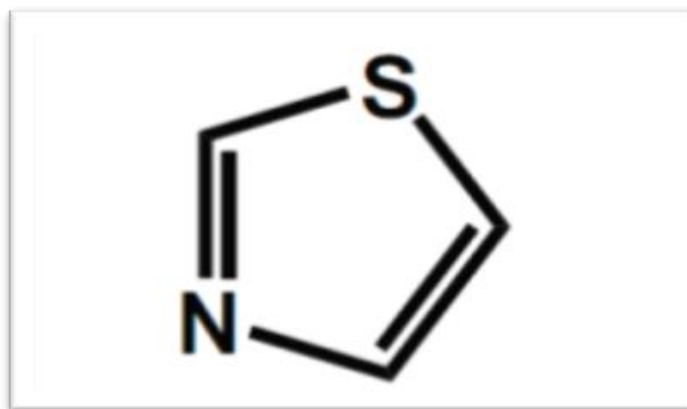
Construtos químicos de nitrogênio, como o grupo piridina, têm bioatividade interessante para finalidade terapêutica, e esta razão é dada pela interferência da imidazopiridina em rotas celulares efetivas para organismos infectantes, peças da imunidade e metabolização de carboidratos. Sendo estes, exemplos da ação de azólicos em sistemas biológicos (KRAUSE et al, 2017).

A principal característica da alta sensibilidade de *Candida albicans* com compostos derivados de nitrogenados, aromáticos e triazol, quando estão agregados à piridina é a interação com a lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51A1), uma enzima importante para condições aeróbicas, pois sintetiza o ergosterol. Os compostos sintéticos se ligam ao ergosterol com mais facilidade devido a alta liberação de energia entre eles, o que otimiza a inibição da atividade fúngica, ainda mais superior se comparado com fármacos tradicionais (SZAFRANSKI et al., 2017).

3.2 Tiazol

O tiazol (figura 2) é um heterocíclico com átomos de enxofre e de nitrogênio substituindo hidrocarbonetos em sua estrutura de anel benzênico, funcionando como precursor heteromonocíclico (NCBI, 2021).

FIGURA 2 – Representação estrutural do Tiazol



Fonte: Adaptado de Silva (2014)

O núcleo de tiazol se mostra um composto versátil pelo fato de seus derivados integrarem produtos, naturais ou sintéticos, com capacidade antimicrobiana; o sulfazol, antiviral; o ritonavir, anti-histamínica, anti-helmíntica, anti-câncer; tiazofurina e antifúngica; a abafungina, além de estar presente em enzimas descarboxilases e aldolases, fazendo desse aromático um expoente em trabalhos da química medicinal (CHHABRIA, 2016).

Com uma farmacologia de amplo espectro, existem cerca de dezoito medicamentos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) que tem o heterocíclico Tiazol em sua composição. O Tiazol também funciona como um scaffold (andaime) para outros derivados com atividade biológica, podendo ser citado o N- (4- (2-feniltiazol-4-il) fenil) -2- (piperazin-1-il) acetamida, com inibição da *Candida albicans* comparada ao cetoconazol (PETROU et al, 2021).

Assim como a piridina, o tiazol pode ser usado como mecanismo biológico, estando presente na confecção de diversos elementos farmacológicos. A utilidade do composto tiazolínico é concedida ao composto a partir das rotas sintéticas, como o método de Hantzsch e as reações entre acetilpiridina e tiossemicarbonas, nas quais o tiazol é sintetizado com a piridina (SILVA, 2014).

3.2.1 Atividade biológica do tiazol

Compostos derivados de Tiazol têm potencial de atingirem atividade fungicida com bons parâmetros para o desenvolvimento de produtos com potencial ação inibitória. Como exemplo, o feniltiazol-1,3,5 triazina que age na síntese da molécula leucil-tRNA, uma enzima responsável pelo processo de tradução do código genético da *C. albicans*, essencial para a sobrevivência da levedura. A análise e observação desse mecanismo facilita o desenvolvimento de fármacos com esse objetivo (SINGH, 2013).

Tiazóis unidos a outros anéis benzênicos contendo aminas melhoram a inibição das leveduras. Esse fato pode ser explicado pela relação entre a ação dos tiazóis em cepas de fungos por meio de interferência no sistema antioxidante, sugerindo que o estresse oxidativo está ligado com o aumento de espécies reativas de oxigênio, tal como o acúmulo de superóxidos, também sendo aumentada pela presença das espécies reativas de nitrogênio oriundas das aminas. Caracterizando essa atividade bioquímica como um potencial mecanismo fungicida (SÁ et al., 2017).

Compostos com tiazol integrando sua estrutura obtiveram uma boa atividade inibitória contra cepas patogênicas de *C. albicans*, tendo como sítio de ação a enzima-alvo lanosterol C14 α -desmetilase, sendo resultado da competição com o substrato fisiológico da enzima fúngica. Dados dessa natureza mostram um caminho para a confecção de fármacos fungicidas mais eficientes (PRICOPIE et al., 2019).

3.3 *Candida albicans*

A *Candida albicans* é uma levedura com formato ovalado e polimórfica, é responsável por diversos tipos de infecções em diferentes sítios do corpo, o que denominamos de candidíase. Essa infecção pode atingir o trato intestinal, genital, bucal, pele e sistema cardiovascular, e o caminho que essa infecção vai seguir depende do sistema imunológico da pessoa acometida, já que pacientes imunocomprometidos e imunossuprimidos por possuírem um sistema imunológico já em estado de déficit podem vir a desenvolver complicações por essa infecção como endocardite e esofagite invasiva (GIRELLI et al., 2018).

A *Candida* possui mais de 200 espécies onde somente 20 possuem a capacidade de causar algum tipo de disfunção na saúde, entre todas elas a *Candida albicans* é responsável por 60% das infecções causadas no homem. Existem outras

espécies patogênicas que têm surgido com grande importância clínica como a *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis* (ANDRADE, 2017).

É um fungo bem adaptado ao nosso organismo pois já pertence a nossa própria microbiota, onde geralmente somos colonizados na infância de forma benigna. Os mecanismos que despertam a patogenicidade dessa levedura estão relacionados a própria imunidade, tipo de alimentação, higiene, estilo de vida e qualidade dos medicamentos os quais fazemos uso, tudo isso pode afetar a nossa microbiota residente causando desequilíbrio que como consequência vai gerar uma infecção (NIKOU et al 2019).

Esse tipo de levedura é cultivado em meio ágar sabouraud que possui um pH ácido e próprio para semear fungos filamentosos, no crescimento é visualizado colônias de coloração branco opaco e branco amarelado, com um aspecto e odor específico (NOBLE et al, 2017).

3.4 Mecanismos de resistência fúngica

Atualmente, as infecções fúngicas vêm crescendo significativamente o que contribui para o aumento na taxa de mortalidade em pacientes imunocomprometidos e imunossuprimidos. A *C.albicans* é um dos principais fungos envolvidos nessas infecções mortais já que os fungos existentes vêm adquirindo resistência aos derivados azólicos que são usados no tratamento, seja pelo próprio mecanismo de resistência ou por mutações no gene (LI et al., 2018).

Um dos mecanismos biológicos conhecidos é o dimorfismo, que facilita o processo de invasão celular, já que a estrutura do fungo é mudada de acordo com a temperatura do meio para melhor se adaptar e melhor infectar as células T, principalmente de indivíduos que são imunocomprometidos. Existem também ao menos 5 mutações que causam resistência aos isolados de *C.albicans*, uma delas é no ERG3, que causa a perda do 5,6-dessaturase e não levando ao acúmulo de esterol tóxico, e também no ERG11, que causa a mudança estrutural da enzima, diminuindo a ligação com o fármaco (GIRELLI et al., 2018).

Também está associada ao uso exacerbado dos medicamentos como os azóis que são os principais medicamentos de escolha clínica para o tratamento de infecção fúngicas em sítios alvos, pois com um número maior de proteínas, se faz necessário uma maior concentração de medicamento para causar a inativação da

C.albicans, e é nesse processo que a resistência medicamentosa e mutações no sítio alvo acontecem (PRASAD et al., 2019).

3.5 Tratamentos convencionais e suas limitações

Apresentando uma séria ameaça à saúde pública, a *Candida spp.* é um patógeno responsável por altas taxas de infecções e mortes em todo o mundo, sendo a *Candida albicans* a espécie com maior prevalência neste casos de infecções e óbitos. Polienos, fluoropirimidinas, equinocandinas e azóis são utilizados como agentes comerciais para tratar a candidíase, no entanto a presente resistência a esses antifúngicos foi bastante documentada com base em origem e desenvolvimento de patogenicidades que ocorreram como consequência ao fenômeno de resistência a esses antifúngicos devido ao número limitado e a falta de fármacos eficazes pelo qual se dá a importância de desenvolvimento de novos fármacos que sejam mais eficiente e tolerantes do que os tradicionais como alternativa de identificação de novas substâncias com potencial e efeito antifúngico em baixas concentrações ou em combinação (SANTOS, 2018).

O tratamento da *C. albicans* por azóis, a maior família de fármacos antifúngicos, foi realizado por muitos anos, mas a resistência aos azólicos aumentou tanto em ambiente clínico como *in vitro*. Devido a esse ganho de resistência, o uso de equinocondinas surgiu como alternativa para os azólicos, até que novas *Candidas* resistentes a este fármaco surgiram no ambiente laboratorial e clínico. As Cepas *vita* resistentes representam uma ameaça para pacientes infectados, além de apresentar impactos clínicos em todo o mundo. A identificação e tratamento de infecções fúngicas são importantes para a saúde dos pacientes e para a prevenção de possíveis surtos clínicos. Mesmo com os medicamentos antifúngicos disponíveis, a mortalidade ainda é elevada. A maioria das doenças causadas por infecções de *Candida* ocorrem pela formação de biofilmes em que seus efeitos patogênicos são vistos com bastante frequência em *C.albicans*. Sendo geneticamente resistente à anfotericina B e fluconazol, tanto clinicamente quanto *in vitro*, fornece abrigo aos microrganismos e a oportunidade de suportar altas concentrações de agentes antifúngicos (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

Devido a esse aumento de resistência aos medicamentos antifúngicos é necessário compreender os mecanismos celulares envolvidos no desenvolvimento da resistência fúngica em que até o momento não foram desenvolvidas estratégias

definitivas para evita-la. Porém alguns procedimentos, como uso correto de doses de antifúngicos, seleção de agentes antifúngicos mais adequados para fungos específicos, adesão do paciente ao tratamento melhoria dos métodos de diagnóstico para infecções fúngicas ou o monitoramento de resistência aos medicamentos deve considerar isolados de fungos, a fim de melhor detectar o surgimento de cepas resistentes aos medicamentos (VIEIRA; SANTOS, 2016).

A resistência aos antifúngicos é um grave problema para a saúde especialmente para pacientes imunocomprometidos, devido à gravidade das infecções fúngicas que podem ser fatais. Alguns fatores contribuem para tal limitação, como os fatores farmacológicos e fatores relacionados ao hospedeiro, Estudos revelam a importância de se estar vigilante em relação a mudanças em padrões de suscetibilidade antifúngica reduzindo a administração de profilático e prevenindo a exposição de medicamentos (LOPEZ-AVILA, 2016).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa, realizada através de revisão bibliográfica com base em artigos científicos de maior relevância sobre o tema, disponíveis em sites e revistas como: National Center for Biotechnology Information (NCBI), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Portal Capes e Google acadêmico, entre os anos de 2013 a 2021. Utilizando as seguintes palavras e expressões chaves: *Candida Albicans*, Atividade antifúngica, Piridina e síntese e Tiazol e síntese. Sem restrição de idiomas. O estudo foi conduzido no segundo semestre de 2021.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados (Quadro 1) adquiridos na pesquisa bibliográfica foram os seguintes:

Origem	Título do trabalho	Objetivos	Metodologia	Resultados
GIRELLI e BENEDETTI, 2018.	Perfil de sensibilidade de <i>Candida albicans</i> frente ao fluconazol isolados de diferentes sítios anatômicos.	Este estudo teve como principal objetivo avaliar cepas de <i>Candida albicans</i> na presença do Fluconazol em diferentes pacientes e sítios anatômicos.	O estudo utilizou amostra de 31 pacientes de diferentes grupos sítios anatômicos, como a mucosa oral e vaginal. Esse material biológico foi semeado pela técnica de esgotamento em meio CHROMagar <i>Candida</i> e incubado em 36° graus por 48 horas, onde a avaliação da suscetibilidade das	Os resultados mostram que não houve diferença entre faixa etária e gênero feminino e masculino. Em relação aos diferentes sítios anatômicos o que apresentou o maior CIM foi o da corrente sanguínea. E apesar dos valores, o fluconazol de mostrou sensível em todos os isolados.

			leveduras com determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi realizada com o E-test em ágar Mueller-Hinton.	
PRASAD et al., 2019	Mecanismos emergentes de resistência a medicamentos em <i>Candida albicans</i>	Esse trabalho tem como objetivo esclarecer os mecanismos secundários da resistência da <i>C.albicans</i> .	Estudo de revisão bibliográfica sobre os mecanismos de resistência da <i>C.albicans</i> .	Na revisão os principais mecanismos que se destacaram foram a bomba de efluxo, superexpressão de alvos de drogas e duplicação de cromossomos.
ANDRADE, 2017	Atividade de compostos naturais e sintéticos na presença de espécies de <i>Candida</i> .	O objetivo do trabalho foi determinar as concentrações inibitórias e a concentração fungicida mínima da curcumina e N-acilhidrazona, verificar a curva de morte da <i>Candida</i> e quantificar o ergosterol e a hemólise dos	Nesse estudo foram utilizados 20 isolados de <i>Candida</i> , sendo 8 de <i>C.albicans</i> , C. parapsilosis, 01 <i>C.tropicalis</i> , 01 <i>C.albicans</i> ATCC	Os resultados mostraram que a Curcumina e N-acilhidrazona tem grande potencial antifúngico contra diversas espécies de <i>Candida</i> , sendo sua maior atividade antifúngica contra a <i>C. tropicalis</i> , e seu menor potencial contra a <i>C. parapsilosis</i> .

		compostos após ação desses compostos.	28367.	
KISCHKEL et al., 2018	Nanopartículas de prata biossintetizadas por <i>Mikania glomerata sprengel</i> inibem o crescimento de <i>Candida albicans</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> .	Avaliar a atividade microbicida e citotóxica do extrato de <i>Mikania glomerata Sprengel</i> .	Foi utilizado o extrato aquoso das folhas de <i>Mikania glomerata Sprengel</i> e uma solução de nitrato de prata.	O resultado foi que o composto microbicida se mostrou tóxico contra <i>C. albicans</i> e baixa atividade em células normais.
SRIVASTAVA et al., 2020	Derivados de 1,2,3-triazolilacetamida à base de piperidina induz parada do ciclo celular e morte celular apoptótica em <i>Candida auris</i> .	Síntese de seis novos derivados de 1,2,3-triazolilacetamida à base de piperidina (pta1-pta6) e teste de atividade antifúngica e mecanismo de ação contra isolados clínicos de <i>C. auris</i> .	Teste de susceptibilidade antifúngica foi feito para estimar valores de CIM dos derivados de piperidina o MUSE Cell Analyzer verificou a	Foi observado o comportamento fungicida confirmado por contagem de células e ensaio de viabilidade a exposição aos compostos resultou na ruptura da membrana plasmática de <i>C. auris</i> , capazes de induzir apoptose e parada do ciclo celular na fase S, além disso apresentaram perfil de toxicidade inferior.

			viabilidade celular e a parada do ciclo celular em <i>C.auris</i> e ensaios apoptóticos.	
RADI et al., 2015	Síntese de novos derivados de b-ceto-enol pirazole amarrado, piridina e furano como novos agentes antifúngicos e anti-câncer de mama potencial	Avaliar a piridina e furano como agentes antifúngicos e anti-câncer e novos derivados de b-ceto-enol.	As atividades antifúngicas foram testadas pela técnica de difusão em ágar utilizando cepas de fungos resultados comparados com controles positivos. Cepas bacterianas <i>in vitro</i> também foram testadas para atividades antibacterianas.	Mostraram com sucesso a atividade antifúngica mais potente com valores da concentração inibitória mínima na faixa de 0,55-0,092UM comparando a controles positivos na maioria dos compostos mostrou atividade anti proliferativas modesta contra linhas de células humanas de câncer de mama.
SUN GX et al., 2014	Microwave Assistant Synthesis, Antifungal Activity and DFT Theoretical Study of	Desenvolver um composto agregado entre a piridina e outros derivados com enxofre em sua estrutura.	Neste trabalho foi feita uma sessão experimental que utilizou reagentes e	Dentre os novos derivados sintetizados, aqueles que resultaram em uma atividade fungicida de maior expressão, foram os que tinham um

	Some Novel 1,2,4-Triazole Derivatives Containing Pyridine Moiety		intermediários para síntese química e também cálculos teóricos.	valor energético maior, aumentando assim a ligação entre os receptores
CHHABRIA MT et al., 2016	Thiazole: A Review on Chemistry, Synthesis and Therapeutic Importance of its Derivatives	Relatar as propriedades químicas do tiazol e dissertar sobre sua atividade biológica de amplo espectro.	O seguinte trabalho trata-se de um artigo de revisão sobre as propriedades químicas e biológicas do tiazol.	O tiazol foi qualificado como um composto químico com boa atividade em sistemas biológicos.
BIERNASIUK et al., 2021	The newly synthesized thiazole derivatives as potential antifungal compounds against <i>Candida albicans</i> .	Verificar a atividade do tiazol quanto a sua atividade contra cepas clínicas de <i>C.albicans</i> , examinar mecanismos celulares de ação antifúngica quando unidos a outros fármacos de combate fúngico.	Foram sintetizados de tiazol e estes submetidos à cepas ATCC 2091 e ATCC 10231 da <i>C.albicans</i> por microdiluição. Os compostos também passaram por ensaios de sorbitol, ergosterol e avaliação de	Este estudo mostrou que os tiazóis, apesar da presença do sorbitol; que funciona como protetor osmótico para a parede celular; se uniram com eficiência ao ergosterol presente na membrana do fungo, induzindo os íons para o interior das células, acarretando na morte celular.

			toxicidade pela quebra de eritrócitos.	
PRICOPIE et al., 2019	Design and Synthesis of Novel 1,3-Thiazole and 2-Hydrazinyl-1,3-Thiazole Derivatives as Anti- <i>Candida</i> Agents: In Vitro Antifungal Screening, Molecular Docking Study, and Spectroscopic Investigation of their Binding Interaction with Bovine Serum Albumin.	Apresenta a atividade inibitória de derivados sintéticos contendo tiazol na sua estrutura contra cepas de <i>Candida albicans</i> .	O estudo em questão trata-se de uma pesquisa experimental com uma série de ensaios químicos, avaliação antifúngica in vitro, docking molecular e predições in silico.	A CIM do derivado de tiazol mostrou boa capacidade fungicida e o docking molecular apresentou que os derivados agiram na enzima lanosterol C14 α -desmetilase do fungo por competição por ligação ao sítio ativo.
CRUZ, 2019	Atividade antifúngica de	Averiguar a desenvoltura da hidrazona-tiazólicos como	Trata-se de um estudo <i>in vitro</i> e <i>in</i>	Os derivados da hidrazona-tiazólicos inibiram a formação dos filamentos,

	<p>derivados hidrazino-tiazólicos contra <i>Candida albicans</i></p>	<p>um composto inibidor para a <i>Candida albicans</i> com base no CIM em isolados fúngicos, na toxicidade em células de mamíferos, em elementos da atividade biológica como biofilme, filamentos e expressão gênica.</p>	<p><i>vivo</i> para avaliar o potencial do hidrazona-tiazílico contra <i>Candida albicans</i> com base em estudos anteriores.</p>	<p>elementos de adesão e levaram a baixa regulação da expressão do biofilme.</p>
--	--	---	---	--

A seleção natural fez com que os fungos ganhem mecanismos de resistência contra os tratamentos convencionais, agravando as infecções por estes microrganismos nos seres humanos. Nos estudos de GIRELLI e BENEDETTI (2018) o fluconazol, fármaco de referência do tratamento micótico, foi utilizado em diferentes sítios anatômicos dos pacientes com a finalidade de checar mecanismos de resistência da *C.albicans*, o resultado se mostrou positivo pois o fluconazol foi eficiente contra as cepas de *C.albicans* para os diferentes sítios anatômicos para onde foram direcionados. No entanto, PRASAD et al (2019) falam sobre mecanismos de resistência que a *C. albicans* desenvolveu para poder driblar os estresses aos quais o fungo é submetido pelo uso dos fármacos. As ações biológicas destacadas no estudo foram superexpressão de alvos para drogas, duplicação cromossomal e a bomba de efluxo.

ANDRADE (2017) analisou a ação de compostos naturais sintéticos Curcumina e N-acilhidrazona, que apresentaram rendimentos eficientes contra *Candida spp.*. E KISCHKEL et al (2018) abordaram no seu trabalho, a atividade microbida de nanopartículas de prata biossintetizadas por *mikania glomerata sprengel* com baixa toxicidade contra células comuns. Tanto a Curcumina e a N-acilhidrazona quanto nanopartículas de prata mostram potencial para serem futuras alternativas no tratamento de patologias fúngicas, porém seus estudos ainda necessitam de aperfeiçoamento.

No contexto de crescimento da resistência fúngica, a busca por elementos farmacológicos alternativos se torna uma atitude de grande interesse de pesquisa. A piridina e o tiazol são dois compostos que ganharam destaque na química medicinal pela versátil bioatividade. De acordo com os estudos realizados por SRIVASTAVA et al (2020) foi observado o comportamento fungicida de derivados de 1,2,3-triazolilacetamida a base de piperidina confirmado por contagens de células e ensaio de viabilidade a exposição de compostos, resultando na ruptura da membrana a *C.auris*, se mostrando capaz de induzir a apoptose e para do ciclo celular. RADI et al (2015) apresentam piridinas em conjunto furanos tendo atividade biológicas contra fungos com bons resultados de concentração inibitória mínima, também impedindo a proliferação de células tumorais, indicando que estes compostos híbridos tem bioatividade de amplo espectro.

SUN et al (2014) realizaram ensaios experimentais com intuito de atestar a atividade biológica da piridina contra cepas de *C. albicans* e outros fungos, os quais

receberam resultados satisfatórios, podendo ser explicado pelo alto valor energético no local de ligação entre o receptor e o ligante.

Por parte do tiazol, CHHABRIA et al (2016) realizaram revisões bibliográficas para averiguar os atributos químicos do tiazol, e afirmando que ele possui boa atividade em sistemas biológicos. BIERNASIUK et al (2021) verificaram a capacidade do tiazol em cepas clínicas com o uso de sorbitol e ergosterol, concluindo que o heterocíclico interfere nos efeitos osmóticos da membrana e da parede celular, levando a morte do fungo. PRICOPIE et al (2019) após utilizar ensaios *in vitro*, a metodologia de atracamento molecular para ter um melhor entendimento estrutural do ligante e receptor e, por fim, a síntese de Hantzsch, obteve um composto tiazol com bioatividade contra a *C. albicans*. No estudo de CRUZ (2019) obteve híbridos de tiazol e hidrazona, que apresentaram os potenciais de impedir que filamentos fossem formados e realizar a baixa regulação do biofilme.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Candida albicans* é um dos fungos patogênicos oportunistas com as maiores taxas morbidade e mortalidade pelo mundo. A busca por novos compostos para serem a base de novos fármacos antifúngicos mais eficazes e com menos toxicidade para o paciente é fundamental para ajudar a superar mais um desafio na saúde pública. Os composto piridina e tiazol são considerados ótimos candidatos tanto pelas suas versatilidades química de integrar nucleotídeos de NADP e funcionar como scaffold, quanto pela suas atividades biológicas na lanosterol 14 - desmetilase, na glucosamina-6-fosfato sintase, no sistema antioxidante do fungo e na formação de filamentos e expressão de biofilme. O trabalho da química medicinal e os esforços da pesquisa básica contribuíram para o desenvolvimento e caracterização dos compostos piridina e tiazol como grandes candidatos frente a bioatividade da *Candida albicans*.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, F. A. **Atividade de compostos naturais e sintéticos na presença de espécies de Candida**. 2017. 61 f. Dissertação (Mestrado em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017. Disponível em < <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/6949> >

BIERNASIUK A, BERECKA-RYCERZ A, GUMIENICZEK A, et al. **The newly synthesized thiazole derivatives as potential antifungal compounds against Candida albicans**. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(16-17):6355-6367. doi:10.1007/s00253-021-11477-7. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8374424/> >

CHAUBEY, A. e PANDEYA, S. N. **Pyridine a versatile nucleuse in pharmaceutical field**. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol. 04, N. 04, 2011. Disponível em < <https://innovareacademics.in/journal/ajpcr/Vol4Issue4/549.pdf> >

CHHABRIA MT, PATEL S, MODI P, BRAHMKSHATRIYA PS. **Thiazole: A Review on Chemistry, Synthesis and Therapeutic Importance of its Derivatives**. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(26):2841-2862. doi: 10.2174/1568026616666160506130731. PMID: 27150376. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27150376/> >

CRUZ, LIB. **Atividade antifúngica de derivados hidrazino-tiazólicos contra Candida albicans** – Belo Horizonte; 2019; Disponível em < <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/32714/1/Tese%20para%20pos%202.pdf> >

ESPÍNDOLA, L. **Síntese, atividade biológica e propriedades ADME de novos derivados quinolínicos contendo o núcleo pirazolina e tiazol**, Florianópolis; 2014; Disponível em : < <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/182894> >

FLEFEL EM, EL-SOFANY WI, EI-SHAHAT M, NAQVI A, ASSIREY E. **“Synthesis, Molecular Docking and in Vitro Screening of Some Newly Synthesized Triazolopyridine, Pyridotriazine and Pyridine⁻ Pyrazole Hybrid Derivatives.”** *Molecules*. 2018; 23 (10): 2548. Published 2018 Oct 6. doi:10.3390/molecules23102548. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222704/> >

GAIKWAD, ND; PATIL SV; BOBADE, VD. 2013. **Síntese e atividade antimicrobiana de novos derivados de pirazol substituídos por tiazol** . *J Heterocycl Chem* **50** : 519–527. doi: 10.1002 / jhet.1513. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jhet.1513> >

GIRELLI, KM.; BENEDETTI, V. P. **Perfil de sensibilidade de Candida albicans frente ao fluconazol isolados de diferentes sítios anatômicos**. *Arq. Cienc. Saúde*

UNIPAR, Umuarama, v. 22, n. 3, p, 169-173, set./dez. 2018. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-915548> >

KISCHKEL B, et al. **Nanopartículas de prata biossintetizadas por *Mikania glomerata* Sprengel inibem o crescimento de *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*.** *Archives of Health Sciences - AHS*. 2018. Disponível em < <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046418/artigo10.pdf> >

LI Y, et al. **Promising Antifungal Targets Against *Candida albicans* Based on Ion Homeostasis.** *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 8 286. 4 Sep. 2018, doi:10.3389/fcimb.2018.00286 Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131588/>>

LÓPEZ-AVILA KL, DZUL-ROSADO KR, LUGO-CABALLERO C, ARIAS-LEON JJ, ZAVALA-CASTRO JE. **Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión.** *Rev. biomédica* vol.27 no.3. 2016. Disponível < <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/541> >

MU JX, SHI YX, WU HK, et al. **Síntese assistida por micro-ondas, atividade antifúngica, estudo DFT e SAR de derivados de 1,2,4-triazolo [4,3-a] piridina contendo frações hidrazona.** *Chem Cent J* . 2016; 10: 50. Publicado em 4 de agosto de 2016. doi: 10.1186 / s13065-016-0196-6. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4973519/>>

NCBI - NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2021). **PubChem Compound Summary for CID 1049, Pyridine.** Retrieved March 13, 2021. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyridine>. >

NCBI - NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2021). **PubChem Compound Summary for CID 9256, Thiazole.** Retrieved June 5, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thiazole>.

NIKOU, AS; KICHIK N, BROWN R, et al. ***Candida albicans* Interactions with Mucosal Surfaces during Health and Disease.** *Pathogens*. 2019;8(2):53. Published 2019 Apr 22. doi:10.3390/pathogens8020053. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6631630/>>

NOBLE, SM et al. ***Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host.** *Nature reviews. Microbiology* vol. 15,2 (2017): 96-108. doi:10.1038/nrmicro.2016.157. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5957277/> >

PETROU A, et al. **Thiazole Ring: A Biologically Active Scaffold.** *Molecules*. 2021; 26 (11):3166. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8198555/> >

PRASAD R, et al. **Emerging Mechanisms of Drug Resistance in *Candida albicans*.** *Prog Mol Subcell Biol*. 2019;58:135-153. doi: 10.1007/978-3-030-13035-0_6. PMID: 30911892. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911892/> >

PRICOPIE AI, IONUT I, MARC G, et al. **Design and Synthesis of Novel 1,3-Thiazole and 2-Hydrazinyl-1,3-Thiazole Derivatives as Anti-*Candida* Agents: In Vitro Antifungal Screening, Molecular Docking Study, and Spectroscopic Investigation of their Binding Interaction with Bovine Serum Albumin.** *Molecules*. 2019;24(19):3435. Published 2019 Sep 21. doi:10.3390/molecules24193435. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804233/#sec3-molecules-24-03435title> >

PRISTOV KE, GHANNOUM MA. **Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide.** *Clinical Microbiology and Infection*. 25. 2019. 792-798. Disponível em < <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028> >

RADI S, TIGHADOUINI S, FERON O, et al. **Synthesis of Novel β -Keto-Enol Derivatives Tethered Pyrazole, Pyridine and Furan as New Potential Antifungal and Anti-Breast Cancer Agents.** *Molecules*. Published 2015 Nov 10. doi:10.3390/molecules201119684. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332371/> >

SÁ NP, LIMA CM, LINO CI, et al. **Heterocycle Thiazole Compounds Exhibit Antifungal Activity through Increase in the Production of Reactive Oxygen Species in the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* Species Complex.** *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8):e02700-16. Published 2017 Jul 25. doi:10.1128/AAC.02700-16. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527588/> >

SANTOS GC, et al. ***Candida* Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents.** *Front Microbiol*. 2018;9:1351. Published 2018 Jul 3. doi:10.3389/fmicb.2018.01351. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6038711/> >

SILVA, EB. **“Concepção, síntese e caracterização de novos derivados piridil-1,3-tiazol como agentes chagásicos.** - Recife; 2014; Disponível em: < <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/11790/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20Elany%20Barbosa%20da%20Silva.pdf> >

SINGH UP, et al. **O feniltiazol híbrido e a 1,3,5-triazina têm como alvo a leucil-tRNA sintetase citosólica para a ação antifúngica, conforme revelado por estudos de docking molecular.** *In Silico Pharmacol*. 2013; 1: 3. Publicado em 12 de fevereiro de 2013. doi: 10.1186 / 2193-9616-1-3. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230311/> >

SUN, GX; YANG, MY; et al. **Síntese de assistente de micro-ondas, atividade antifúngica e estudo teórico DFT de alguns novos derivados de 1,2,4-triazol contendo molécula de piridina.** *Int J Mol Sci*. 8 de maio de 2014; 15 (5): 8075-90. doi: 10.3390 / ijms15058075. PMID: 24815069; PMCID: PMC4057720. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057720/#b36-ijms-15-08075> >

SRIVASTAVA V, WANI MY, AI-BOGAMI AS, AHMAD A. **Piperidine based 1,2,3-triazolylacetamide derivatives induce cell cycle arrest and apoptotic cell death in *Candida auris*.** *J Adv Res.* 2020;29:121-135. Published 2020 Nov 10. doi:10.1016/j.jare.2020.11.002. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8020347/> >

SZAFRANSKI K, SŁAWNSKI J, KEDZIA A, KWAPISZ E. **Síntese de novos derivados de N- (5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il) piridina-3-sulfonamida com atividade antifúngica potencial.** *Moléculas.* 2017; 22 (11): 1926. Publicado em 7 de novembro de 2017. Doi: 10.3390 / moléculas22111926. Disponível < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6150321/> >

TAHIR, T.; ASHFAQ, M.; SALEEM, M.; RAFIQ, M.; SHAHZAD, M.I.; KOTWICA-MOJZYCH, K.; MOJZYCH, M. **Pyridine Scaffolds, Phenols and Derivatives of Azo Moiety: Current Therapeutic Perspectives.** *Molecules* 2021, 26, 4872. Disponível em < <https://doi.org/10.3390/molecules26164872> >

VIEIRA AJH; SANTOS JI. **Mechanisms of resistance of *Candida albicans* to the antifungals fluconazole, amphotericin B and caspofungin** - Florianópolis; 2016. Disponível em < <http://www.rbac.org.br/artigos/mecanismos-de-resistencia-de-candida-albicans-aos-antifungicos-anfotericina-b-fluconazol-e-caspofungina/> >