



AVALIAÇÃO DO EFEITO SINÉRGICO DE COMPOSTOS TIOSSEMICARBAZONAS COM FLUCONAZOL EM *CANDIDA ALBICANS*, *C. PARAPSILOSIS* E *C. TROPICALIS*

Karla Crystina Costa dos Santos¹, Arthur Van Lauter Albuquerque Pereira¹, Arthur Félix Freire da Silva¹, Diego Santa Clara Marques¹, Iranildo José da Cruz Filho¹, Maria do Carmo Alves de Lima¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil (karla.kccs@ufpe.br)

Resumo: Este estudo avaliou o sinergismo entre derivados de tiossemicarbazonas e fluconazol frente a *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. JF17 (4-Br) e JF26 (3-piridil) apresentaram sinergismo robusto ($FICI \leq 0,5$), associado a perfis estruturais que favorecem permeabilidade e solubilidade. A análise estrutura-atividade revelou que grupos heteroaromáticos e eletronegativos otimizam a atividade antifúngica, além de manterem boa absorção e baixa toxicidade.

Palavras-chave: Tiossemicarbazonas; Sinergismo; Fluconazol; *Candida* spp.; Atividade antifúngica; Relação estrutura-atividade.

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas causadas por espécies do gênero *Candida* representam um desafio crescente para a saúde pública global, especialmente diante do aumento das cepas resistentes aos antifúngicos convencionais, em especial ao fluconazol (COLONBO; GUIMARÃES, 2003), que é amplamente utilizado como terapia de primeira linha. A resistência fúngica compromete a eficácia terapêutica e eleva as taxas de morbidade e mortalidade, evidenciando a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas, incluindo o desenvolvimento de moléculas alternativas e o uso de combinações medicamentosas para superar a ineficácia dos tratamentos convencionais (LIU et al., 2024; ENZLER et al., 2011; KIM et al., 1993).

Neste contexto, compostos derivados de tiossemicarbazonas tem se destacado como uma classe promissora de compostos bioativos, apresentando ampla diversidade estrutural e múltiplos mecanismos de ação. (GUPTA et al., 2022; SILVA et al., 2024). Sua versatilidade estrutural e capacidade de modular mecanismos bioquímicos essenciais os posicionam como candidatos promissores para o combate a infecções resistentes (SILVA et al., 2024). Além disso, esses compostos têm demonstrado potencial para atuar sinergicamente com antifúngicos azólicos, como o fluconazol, ampliando a eficácia e possibilitando a redução de doses, o que pode minimizar efeitos colaterais e

retardar a emergência de resistência (LIU et al., 2024).

A associação de tiossemicarbazonas com fluconazol pode levar à desestabilização da membrana celular fúngica ou pela modulação da biossíntese do ergosterol, principal alvo dos antifúngicos azólicos, promovendo, assim, um efeito sinérgico na ação antifúngica. Substituintes específicos, como grupos halogênios volumosos e anéis heteroaromáticos, parecem desempenhar papel crucial na potencialização dessa atividade, favorecendo interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio que melhoram a permeabilidade e a afinidade pelos alvos moleculares (LIU et al., 2024; SILVA et al., 2024).

Diante do preocupante cenário da resistência fúngica, a investigação de novas moléculas sinérgicas que possam atuar como agentes complementares em terapias antifúngicas convencionais é uma estratégia inovadora e promissora. Este estudo apresenta a avaliação do efeito sinérgico de uma série de compostos derivados de (E)-N-fenil-2-(3,4,5-trimetoxi-benzilideno)-hidrazina-carbotioamidas em combinação com fluconazol, visando ampliar o arsenal terapêutico contra cepas clínicas de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.

MATERIAL E MÉTODOS

Os compostos derivados de (E)-N-fenil-2-(3,4,5-trimetoxi-benzilideno)-hidrazina-carbotioamidas (série JF) foram sintetizados conforme Silva et al.

(2024) e caracterizados por RMN, espectrometria de massas e análise elementar. A atividade antifúngica foi avaliada contra cepas clínicas de *Candida albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* pelo método de microdiluição em caldo, seguindo protocolos adaptados do CLSI, para determinação da concentração inibitória mínima (CIM).

O efeito sinérgico dos compostos com fluconazol foi investigado por microdiluição em checkerboard, com cálculo do índice de concentração fracionada (FICI). A interpretação do FICI seguiu critérios padrão: sinergismo ($\leq 0,5$), aditivo ($>0,5-1$), indiferente ($>1-4$) e antagonismo (>4).

Uma análise qualitativa da relação estrutura-atividade (SAR) correlacionou substituintes químicos aos resultados obtidos. Todos os experimentos foram realizados em triplicata e os dados analisados estatisticamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos derivados de tiossemicarbazonas vêm sendo descritos na literatura como estruturas promissoras, com expressiva atividade antimicrobiana e antiparasitária, bem como relevantes propriedades farmacológicas (SILVA et al., 2024). A Tabela 1 (anexo 1) apresenta os resultados da avaliação do efeito sinérgico dos compostos JF em combinação com fluconazol frente a cepas clínicas de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.

Os resultados demonstraram que os compostos apresentaram concentrações inibitórias mínimas (CIM) variando entre 32 e 512 $\mu\text{g/mL}$, dependendo da espécie fúngica e da natureza do substituinte no anel N-fenila. De forma geral, a atividade antifúngica dos compostos, quando avaliados isoladamente, foi inferior à do antifúngico de referência (fluconazol), corroborando dados prévios da literatura que também reportam atividades moderadas destes sistemas frente a outros microrganismos (SILVA et al., 2024). No entanto, ao serem avaliados em combinação com fluconazol, alguns compostos demonstraram efeito sinérgico ou aditivo, indicando elevado potencial como agentes coadjuvantes no tratamento de infecções fúngicas resistentes.

Dentre os compostos testados, destacaram-se JF17, contendo um grupo 4-bromo, e JF26, portador de um anel 3-piridil. Ambos apresentaram interação sinérgica frente às três espécies de *Candida*, com valores de FICI variando entre 0,25 e 0,5. Este perfil pode ser explicado pelas características eletrônicas e estéricas desses substituintes. O bromo, um halogênio volumoso e altamente eletronegativo, favorece interações hidrofóbicas e, possivelmente, atua na desestabilização da membrana plasmática ou na interferência de vias biossintéticas essenciais,

como a síntese de ergosterol, principal alvo dos antifúngicos azólicos. Por sua vez, o anel piridil permite o estabelecimento de interações adicionais via empilhamento $\pi-\pi$ e aceitação de ligações de hidrogênio, além de contribuir para uma melhor distribuição eletrônica da molécula, favorecendo sua permeabilidade celular (LIU et al., 2024; SILVA et al., 2024).

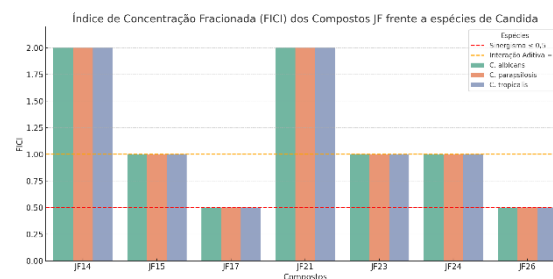


Figura 1. FICI dos compostos JF em associação com fluconazol frente às espécies de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. As linhas tracejadas indicam os pontos de corte para sinergismo ($\leq 0,5$) e interação aditiva ($=1$). Compostos JF17 e JF26 apresentaram sinergismo consistente frente às três espécies testadas.

Por outro lado, os compostos JF15 (4-metil), JF23 (4-metoxi) e JF24 (4-cloro) apresentaram comportamento aditivo ($\text{FICI} = 1$). A presença de grupos doadores de elétrons (EDG) ou halogênios de menor tamanho parece favorecer a interação lipofílica e a permeabilidade, mas não é suficiente para induzir um efeito sinérgico robusto. Este resultado pode ser atribuído à menor capacidade desses substituintes em gerar interações específicas com componentes da membrana ou enzimas-chave da via de biossíntese de ergosterol, comportamento já observado em outros sistemas heterocíclicos semelhantes (LIU et al., 2024).

De forma oposta, os compostos JF14 (4-nitro) e JF21 (4-etil) foram classificados como indiferentes ($\text{FICI} = 2$) frente às espécies avaliadas. A elevada polaridade do grupo nitro possivelmente dificulta sua passagem pela parede celular fúngica, comprometendo seu acesso a alvos intracelulares. De forma similar, embora o grupo etil aumente a lipofilicidade, a ausência de funcionalidades capazes de promover interações específicas ou de afetar diretamente a integridade da membrana celular limita seu desempenho antifúngico.

A análise da relação estrutura-atividade (SAR) permitiu constatar que grupos volumosos, eletronegativos (como bromo) e anéis heteroaromáticos (como piridil) são determinantes na modulação da atividade antifúngica, especialmente em combinação com fluconazol. Estudos prévios corroboram esse achado, indicando que a introdução de fragmentos aromáticos ou heteroaromáticos pode



melhorar significativamente tanto a permeabilidade celular quanto a afinidade por alvos moleculares específicos (LIU et al., 2024; SILVA et al., 2024).

Sob a perspectiva farmacológica, os compostos JF17 e JF26 se destacam como potenciais candidatos para formulações combinadas com antifúngicos clássicos, proporcionando vantagens como a redução da dose do antifúngico de referência, diminuição dos efeitos colaterais e, principalmente, mitigação do desenvolvimento de resistência. Este é um aspecto fundamental frente ao crescente aumento das taxas de resistência fúngica, que atualmente constitui um problema de saúde pública global (LIU et al., 2024).

Portanto, os dados obtidos reforçam a relevância da exploração de tiosemicarbazonas como moduladores da atividade de antifúngicos comerciais, representando uma estratégia inovadora e promissora no desenvolvimento de terapias antifúngicas combinadas, especialmente frente a isolados clínicos resistentes.

CONCLUSÃO

Os compostos JF17 e JF26 mostraram-se os mais promissores na potencialização do efeito antifúngico do fluconazol, apresentando sinergismo consistente. A relação estrutura-atividade evidencia que grupos volumosos e heteroaromáticos que promovem equilíbrio entre lipofilicidade e solubilidade, além de favorecerem interações específicas com alvos biológicos, são determinantes para a eficácia combinatória.

Além do excelente perfil antifúngico e do sinergismo observado, esses compostos apresentam propriedades farmacocinéticas favoráveis, baixa toxicidade e forte afinidade por proteínas plasmáticas, o que reforça seu potencial como adjuvantes terapêuticos na luta contra infecções fúngicas resistentes.

REFERÊNCIAS

- COLONBO, Arnaldo Lopes; GUIMARÃES, Thaís. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 5, p. 599–607, 2003.
- ENZLER, M. J.; BERBARI, E.; OSMON, D. R. Profilaxia antimicrobiana em adultos. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 86, n. 7, p. 686–701, 2011.
- ENZLER, M. J.; BERBARI, E.; OSMON, D. R. Profilaxia antimicrobiana em adultos. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 86, n. 7, p. 686–701, 2011.
- GUPTA, A. et al. Thiosemicarbazones as potent bioactive agents: structural insights and biological

applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 237, p. 114397, 2022. DOI: 10.1016/j.rechem.2022.100459.

KIM, S. H. et al. Resultado do tratamento antimicrobiano inicial inadequado em pacientes com bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1993.

LIU, H. et al. Current development of thiazole-containing compounds as potential antibacterials against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *ACS Infectious Diseases*, v. 10, n. 2, p. 350–370, 2024.

SILVA, M. J. C. et al. Síntese de compostos trimetoxi-benzilideno-hidrazina-carbotioamida: agente antioxidante, antimicrobiano e antiparasitário, avaliação da interação com parâmetros BSA e ADMET. *Chemical Papers*, 2024.



ANEXO 1: Avaliação do efeito sinérgico dos compostos JF em combinação com fluconazol frente a cepas clínicas de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.

Tabela 1. Avaliação do efeito sinérgico dos compostos JF em combinação com fluconazol frente a cepas clínicas de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.

Espécies	Composto	CMI	Antibiótico CMI	Composto + Antibiótico CMI	Composto + Antibiótico CMI	FICA	FICB	FIC	Resultados
<i>C. albicans</i> HAM13	JF14	128	4	128	4	1	1	2	Indiferente
<i>C. albicans</i> HAM13	JF15	64	4	32	2	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. albicans</i> HAM13	JF17	64	4	16	1	0.25	0.25	0.5	Sinérgico
<i>C. albicans</i> HAM13	JF21	256	4	256	4	1	1	2	Indiferente
<i>C. albicans</i> HAM13	JF23	64	4	32	2	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. albicans</i> HAM13	JF24	64	4	32	2	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. albicans</i> HAM13	JF26	32	4	8	1	0.25	0.25	0.5	Sinérgico
<i>C. parapsilosis</i> HAM14	JF14	256	1	256	1	1	1	2	Indiferente
<i>C. parapsilosis</i> HAM14	JF15	128	1	64	0.5	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. parapsilosis</i> HAM14	JF17	128	1	32	0.25	0.25	0.25	0.5	Sinérgico
<i>C. parapsilosis</i> HAM14	JF21	512	1	512	1	1	1	2	Indiferente
<i>C. parapsilosis</i> HAM14	JF23	128	1	64	0.5	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. parapsilosis</i> HAM14	JF24	128	1	64	0.5	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. parapsilosis</i> HAM14	JF26	64	1	16	0.25	0.25	0.25	0.5	Sinérgico
<i>C. tropicalis</i> HAM44	JF14	128	128	128	128	1	1	2	Indiferente
<i>C. tropicalis</i> HAM44	JF15	64	128	32	64	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. tropicalis</i> HAM44	JF17	64	128	16	32	0.25	0.25	0.5	Sinérgico
<i>C. tropicalis</i> HAM44	JF21	256	128	256	128	1	1	2	Indiferente
<i>C. tropicalis</i> HAM44	JF23	64	128	32	64	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. tropicalis</i> HAM44	JF24	64	128	32	64	0.5	0.5	1	Aditivo
<i>C. tropicalis</i> HAM44	JF26	32	128	8	32	0.25	0.25	0.5	Sinérgico