

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA IN-VITRO DE ARIL-TIAZÓIS SUBSTITUÍDOS FRENTE A CEPAS PLANCTÔNICAS DE *CANDIDA* SPP.

Mirelle Galeno Amaral¹

Erika Helena Salles de Brito²

Jamerson Ferreira de Oliveira³

Anelise Maria Costa Vasconcelos Alves⁴

Gabriela Santos Cruz⁵

RESUMO

O gênero *Candida* é composto por fungos leveduriformes e cerca de 15 das 150 espécies catalogadas são patogênicas, podendo causar infecções em humanos, denominadas candidíase, podendo se manifestar em diversos sítios anatômicos e com variadas manifestações clínicas. Essas infecções são classificadas como candidíase localizada, quando atinge apenas um sítio anatômico e candidíase invasiva ou candidemia, quando o microrganismo se espalha pela corrente sanguínea e atinge múltiplos órgãos. A resistência aos tratamentos antifúngicos convencionais, como os azóis, equinocandinas, polienos, alilaminas e análogos de pirimidinas é cada vez mais relatada na literatura e espécies como *Candida glabrata* e *Candida auris* exibem perfis de resistência elevados, fatos que evidenciam a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas. As tiossemicarbazonas são compostos que apresentam estudos promissores de seu efeito biológico anticâncer e antimicrobiano. Além disso, a literatura destaca compostos derivados tiazólicos no combate a infecções fúngicas, como promissores, principalmente frente a espécies de *Candida*. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo a avaliação de novas moléculas de tiossemicarbazonas e tiazóis, frente cinco cepas de referência da *American Type Culture Collection* (ATCC) do gênero *Candida*, sendo três isolados de *Candida albicans* (ATCC 10231, ATCC 928 e ATCC 14053), um isolado de *Candida glabrata* (ATCC 2001) e um isolado de *Candida tropicalis* (ATCC 750). Foram avaliadas dez moléculas, oito derivados tiazóis (TZ-3, TZ-4, TZ-5, TZ-6, TZ-7, TZ-8, TZ-9, TZ-10) e duas tiossemicarbazonas (TSC-5 e TSC-6). As moléculas foram inicialmente diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) até atingir uma concentração inicial de 10.000 µg/mL e rediluídas em meio RPMI 1640 até atingir a concentração de 2.000 µg/L, a fim de garantir o intervalo de concentração do teste, que varia de 0,9-500µg/L. A avaliação da atividade antifúngica das moléculas foi realizada através do método de Microdiluição em Caldo, de acordo com a Norma M27-A3, preconizada pelo *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) com adaptação. Nos testes de sensibilidade realizados não foi observada atividade antifúngica nas concentrações utilizadas, ou seja, não houve inibição do crescimento das leveduras em nenhum dos poços. Esse resultado indica que, nas condições experimentais adotadas, os compostos avaliados não apresentaram eficácia.

Palavras-chave: *Candida*, antifúngicos, resistência, tiazóis, tiossemicarbazonas.

¹Discente do curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). E-mail: mirellegalenoo@gmail.com

²Docente do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). E-mail: erika@unilab.edu.br

³Docente do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). E-mail: jamerson@unilab.edu.br

⁴Doutora em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará (UFC). E-mail: anelise@ufc.br

⁵Docente do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). E-mail: gabrielacruz.GC7@gmail.com

ABSTRACT

The *Candida* genus comprises yeast-like fungi, with approximately 15 out of 150 known species being pathogenic and capable of causing infections in humans, known as candidiasis. These infections can manifest in various anatomical sites and present a wide range of clinical symptoms. They are classified as localized candidiasis, when a single anatomical site is affected, and invasive candidiasis or candidemia, when the microorganism spreads through the bloodstream and reaches multiple organs. Resistance to conventional antifungal treatments, including azoles, echinocandins, polyenes, allylamines, and pyrimidine analogues, is increasingly reported in the literature. Species such as *Candida glabrata* and *Candida auris* exhibit high resistance profiles, underscoring the urgent need for new therapeutic approaches. Thiosemicarbazones are compounds that have shown promising biological effects, including anticancer and antimicrobial activities. Additionally, the literature highlights thiazole-derived compounds as promising candidates for combating fungal infections, particularly against *Candida* species. Given this context, the present study aims to evaluate the antifungal potential of new thiosemicarbazone and thiazole molecules against five reference strains from the American Type Culture Collection (ATCC) of the *Candida* genus: three isolates of *Candida albicans* (ATCC 10231, ATCC 928, and ATCC 14053), one isolate of *Candida glabrata* (ATCC 2001), and one isolate of *Candida tropicalis* (ATCC 750). A total of ten molecules were evaluated, eight thiazole derivatives (TZ-3, TZ-4, TZ-5, TZ-6, TZ-7, TZ-8, TZ-9, and TZ-10) and two thiosemicarbazones (TSC-5 and TSC-6). The compounds were initially dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) to a concentration of 10,000 µg/mL, then rediluted in RPMI 1640 medium to reach a working concentration of 2,000 µg/L, ensuring coverage of the test range, which varied from 0.9 to 500 µg/L. Antifungal activity was assessed using the broth microdilution method, according to the M27-A3 standard recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), with adaptations. In the susceptibility assays performed, no antifungal activity was observed at the tested concentrations; in other words, there was no inhibition of yeast growth in any of the wells. These results indicate that, under the experimental conditions employed, the evaluated compounds did not demonstrate antifungal efficacy.

Keywords: *Candida*, Antifongiques, Resistance, Thiazoles, Thiosemicarbazones

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* é composto por fungos leveduriformes, cujas características celulares são típicas do reino Fungi, incluindo parede celular de quitina e membrana plasmática fosfolipídica com proteínas e ergosterol. Em condições ideais, o crescimento ocorre através da formação de blastoconídios, estruturas de reprodução assexuada (Rocha et al, 2021). Existem aproximadamente 150 espécies de *Candida*, dentre essas, cerca de 15 são patogênicas para humanos, podendo causar infecções em vários sítios anatômicos (Santos, 2021; Borman et al., 2019).

Espécies de *Candida* podem ser encontradas na microbiota normal de 50 a 70% dos seres humanos, principalmente em sítios como na mucosa reprodutiva e gastrointestinal, cujo ambiente favorece o crescimento da espécie. Apesar dessa relação simbiótica ser abalada, principalmente em casos de imunossupressão do hospedeiro, o que favorece a proliferação exacerbada do microorganismo, causando infecções denominadas candidíase, tem-se relatos de acometimento de indivíduos imunocompetentes (Pappas et al., 2018; Prezzi, 2021).

As doenças por *Candida* podem se manifestar em diversas partes do corpo, causando diferentes tipos de infecções, classificadas como candidíase localizada, quando afetam órgãos

isolados, a candidíase esofágica, orofaríngea e vulvovaginal, e candidíase invasiva ou candidemia, quando o microrganismo se espalha pela corrente sanguínea e atinge múltiplos órgãos, como coração, cérebro, rins, pulmão e fígado (Staudt, 2018).

As infecções fúngicas invasivas apresentam uma alta taxa de mortalidade (Bayona et al., 2021). Com relação as candidemias, estima-se que a taxa de mortalidade chegue a 40%, sendo pacientes hospitalizados os mais atingidos, principalmente aqueles internados em Unidades de Tratamento Intensivo (Gonzalez-Lara & Ostrosky-Zeichner, 2020; Kullberg & Arendrup, 2015). Além disso, os casos de candidíase adquiridos na comunidade não podem ser ignorados, uma vez que todos os casos contribuem para o aumento de mortalidade e se tornam um agravo à saúde pública.

Recentemente, *Candida* spp. foram classificadas como uma prioridade crítica na lista de patógenos fúngicos da Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, a espécie de maior incidência é *Candida albicans*, seguida por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* (Doi et al, 2016). Embora as espécies não-albicans tenham menor prevalência, elas são motivo de preocupação devido à sua resistência aos tratamentos convencionais. Em nível global, a emergência de *C. auris* tem alarmado as autoridades de saúde, pois essa espécie apresenta multirresistência a diversos antifúngicos, tornando seu controle particularmente desafiador (Pappas et al., 2018).

Os fatores de virulência são influenciados pelo ambiente e pela espécie do fungo em questão, podendo ser aumentados ou reduzidos de acordo com a necessidade do microrganismo. A capacidade de expressar adesinas, formar biofilme, modificar sua forma e secretar enzimas hidrolíticas são exemplos de fatores de virulência da *Candida* spp. O sistema imunológico inato do hospedeiro desempenha papel crucial no combate às infecções fúngicas. Neutrófilos dificultam a transformação de leveduras em hifas, dimorfismo típico de *C. albicans*. Além disso, monócitos e macrófagos, em conjunto com o sistema complemento, atuam para identificar padrões moleculares específicos de fungos, como β -glucan, polissacarídeo que compõe a parede celular. Entretanto, as *Candida* spp. tem mecanismos de escape para as ações do sistema imune do hospedeiro, como, por exemplo, quando mascaram o β -glucan com uma camada externa de manoproteínas, dificultando sua identificação pelos mecanismos de defesa do organismo (Ciurea et al., 2020).

Os fatores de patogenicidade das espécies do gênero *Candida*, além de viabilizar quadros infecciosos, auxiliam na resistência ao tratamento com drogas convencionais. Azóis, equinocandinas, polienos, alilaminas e análogos de pirimidina são as cinco classes comumente utilizadas no tratamento de infecções fúngicas (Fuentefria et al., 2018). Várias espécies de

Candida, incluindo a *C. auris*, apresentam resistência a uma ou mais classe de antifúngicos disponíveis no mercado (Cardoso, 2020, Pappas et al., 2018).

Estudos com espécies de *C. glabrata* e *C. parapsilosis* coletadas do sangue de pacientes com candidemia relataram que as espécies são resistentes a fluconazol e equinocandinas, respectivamente (Lindberg et al., 2019). Com relação a *C. auris*, esta espécie possui multirresistência a fluconazol e outros azóis, anfotericina B e poucas cepas respondem a equinocandinas, o que limita o tratamento desse tipo de infecção com antifúngicos convencionais, fato que preocupa a comunidade científica (Baptista et al., 2020).

Diante disso, sobrevém a necessidade do surgimento de novos antifúngicos eficazes contra as candidíases. As tiossemicarbazonas são compostos que apresentam estudos promissores de seu efeito biológico anticâncer e antimicrobiano (Khan & Asiri, 2018; RODRIGUES et al., 2018). Além disso, esses compostos são intermediários na síntese de núcleos terapêuticos, como os tiazóis, composto heterocíclico de cinco membros caracterizado pela presença de um átomo de enxofre e um de nitrogênio em sua estrutura anelar, com fórmula molecular C_3H_3NS (Mishra, Kumari & Tiwari, 2015).

A literatura destaca compostos derivados tiazólicos no combate a infecções fúngicas (Yan et al., 2019). Lino et al. (2018), testaram derivados tiazólicos e destacaram sua efetividade *in vitro* frente a espécies de *Candida*, *Cryptococcus* e *Paracoccidioides brasiliensis*. Os valores de CIM se apresentaram na faixa de 0,45 a 31,2 μM , resultados com potência igual ou superior à do fluconazol e/ou anfotericina B, que foram os medicamentos de referência empregados no experimento.

Dessa forma, considerando o aumento significativo de resistência das espécies de *Candida* aos antifúngicos disponíveis no mercado, o surgimento de novas alternativas terapêuticas é fundamental para a manutenção da saúde humana, redução das altas taxas de mortalidade por infecções fúngicas e consequentemente a minimização do ônus financeiro ao paciente e aos serviços de saúde. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo a avaliação de novas moléculas de tiossemicarbazonas e azil-tiazóis, frente a células de *Candida* spp. em sua forma planctônica.

2 METODOLOGIA

Em busca de compreender o potencial antifúngico de novas moléculas de tiossemicarbazonas e tiazóis, sintetizadas e cedidas pelo Grupo de Pesquisa em Tecnologia Farmacêutica (TECFAR) da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira - UNILAB, frente a espécies de *Candida*, o presente estudo realizou Testes de

Sensibilidade a Antifúngicos (TSA), no Núcleo de estudos em Microscopia e Processamento de Imagem (NEMPI) da Universidade Federal do Ceará (UFC) e no Centro de Estudos em Microbiologia (CEMIC), laboratório de microbiologia da UNILAB, Redenção- Ceará.

Cepas utilizadas

Para realização do experimento, foram utilizadas cinco cepas de referência da *American Type Culture Collection* (ATCC) do gênero *Candida*, reconhecidas por sua relevância em pesquisas microbiológicas. As cepas selecionadas foram três isolados de *Candida albicans* (ATCC 10231, ATCC 928 e ATCC 14053), um isolado de *Candida glabrata* (ATCC 2001) e um isolado de *Candida tropicalis* (ATCC 750). As espécies de *Candida* foram recuperadas em Ágar Sabourad Dextrose e sua pureza confirmada através do semeio em meio cromogênico (CHROMagar *Candida*®). Para a realização dos testes, as cepas foram inoculadas em meio RPMI com o intuito de obter uma concentração final de 0,5 a $2,5 \times 10^3$ UFC/mL (CLSI, 2008).

Moléculas testadas

Foram avaliadas dez moléculas, sendo oito derivados tiazóis (TZ-3, TZ-4, TZ-5, TZ-6, TZ-7, TZ-8, TZ-9 e TZ-10) e duas tiossemicarbazonas (TSC-5 e TSC-6). As moléculas foram inicialmente diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) até atingir uma concentração de 10.000 µg/mL e, posteriormente, rediluídas em meio RPMI 1640 até a concentração final de 2.000 µg/L. As rediluições em RPMI foram realizadas com dois meses de antecedência em relação às análises, com exceção das moléculas TZ-7 e TZ-10, que foram rediluídas dois dias antes da execução dos testes. Após a diluição em DMSO, todas as moléculas foram armazenadas a aproximadamente -18 °C e, após a rediluição em RPMI, mantidas entre 1 °C e 4 °C. Ressalta-se que todas as etapas de manipulação das moléculas foram realizadas em cabine de fluxo laminar, a fim de evitar contaminações.

Atividade antifúngica de tiazóis e tiossemicarbazonas frente às células planctônicas de *Candida* spp.

A avaliação da atividade antifúngica das moléculas supracitadas foi realizada através de TSA, pelo método de Microdiluição em Caldo, de acordo com a Norma M27-A3, a qual descreve o método preconizado pelo *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) (CLSI, 2008). Para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), que é definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento do microrganismo, utilizou-se placas de 96

poços de fundo U estéreis e com tampa. Foram utilizados três controles no teste: a Anfotericina B como droga controle, testada frente à cepa de *C. albicans* ATCC 10231, um controle de crescimento dos microrganismos e um controle para assegurar a esterilidade do meio de cultura.

As moléculas foram inicialmente diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) até atingir uma concentração inicial de 10.000 µg/mL e rediluídas em meio RPMI 1640 até atingir a concentração de 2.000 µg/L, a fim de garantir o intervalo de concentração do teste, que varia de 0,9-500µg/L. Foram preparadas 13 placas de 96 poços, sendo utilizadas duas placas para cada cepa testada. Em todos os poços, foram adicionados 100 µL de meio RPMI-1640 estéril. Nos poços da coluna 1, adicionaram-se 100 µL das drogas, sendo realizada, em seguida, a microdiluição seriada, de modo que a maior concentração estivesse localizada na primeira coluna da placa e a menor, na décima. Os controles foram incluídos nas colunas 11 e 12 de cada placa. Na coluna 11, os quatro primeiros poços continham apenas o meio RPMI-1640, como controle da esterilidade, enquanto os quatro últimos poços da mesma coluna serviram como controle para garantir a esterilidade das drogas testadas. Já a coluna 12 foi utilizada para o controle de crescimento dos microrganismos, contendo apenas as leveduras e o meio RPMI, sem adição de fármacos.

Após a realização da microdiluição seriada, cada poço foi inoculado com 100 µL do inóculo, preparado no mesmo dia do experimento a partir do crescimento de 24 horas dos microrganismos. Inicialmente, o crescimento foi suspenso em meio RPMI-1640 até atingir a turbidez equivalente ao padrão 0,5 da escala de McFarland, o que corresponde a uma concentração aproximada de $1,5 \times 10^8$ leveduras por mL. Em seguida, realizou-se uma diluição de 1:50, adicionando-se 30 µL dessa suspensão a 1.470 µL de RPMI. Posteriormente, foi feita uma segunda diluição de 1:20, utilizando-se 1.250 µL da diluição anterior em 23.750 µL de RPMI. Essa diluição final foi utilizada para inoculação dos poços, garantindo uma concentração celular padronizada para o ensaio de sensibilidade. As placas foram incubadas a 37 °C após semeio e a leitura visual foi realizada após 48 h. Todos os testes foram feitos em duplicata.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nos testes de sensibilidade realizados com as tiossemicarbazonas e tiazóis frente às cepas de *Candida* spp., não foi observada atividade antifúngica nas concentrações utilizadas,

ou seja, não houve inibição do crescimento das leveduras em nenhum dos poços. Esse resultado indica que, nas condições experimentais adotadas, os compostos avaliados não apresentaram eficácia.

Os controles incluídos nas colunas 11 e 12 de todas as placas asseguraram a confiabilidade do teste: os poços contendo apenas o meio RPMI-1640 permaneceram estéreis, indicando ausência de contaminação do meio; os poços com o fármaco sem microrganismo, também não apresentaram crescimento, demonstrando a esterilidade das soluções; os poços destinados ao controle de crescimento indicaram crescimento adequado das cepas de *Candida*, comprovando a viabilidade dos inóculos; o controle realizado com a Anfotericina B frente à cepa de *C. albicans* (ATCC 10231), apresentou atividade antifúngica, com a Concentração Inibitória Mínima (CIM) observada em 1 µg/mL, confirmando a sensibilidade do microrganismo ao antifúngico de referencia. Dessa forma, os resultados obtidos podem ser considerados tecnicamente válidos e confiáveis.

Ampla literatura traz o uso de antifúngicos azóis para o tratamento da candidíase, principalmente pela escassez de antifúngicos disponíveis. O mecanismo de ação dos azóis ocorre através da inibição da enzima 14 α -lanosterol, dependente do citocromo P450, o que impede a síntese do ergosterol, componente essencial da membrana celular da *Candida* e de outros fungos, acarretando a inibição da replicação ou morte celular do microrganismo (Moraes, Felix, Badin, 2022).

Silva, Junior e Lima (2020) testaram o antifúngico itraconazol, membro clássico dos azóis frente a cepas de *Candida* spp. através do mesmo método utilizado neste estudo. Os pesquisadores obtiveram CIM de 512 a 1024 µg/mL e consideraram os microrganismos resistentes ao fármaco testado, visto que os valores ideais de sensibilidade foram considerados de 0,0313 a 16 µg/mL.

Neto et al (2022) por sua vez, testaram novas moléculas de tiazóis e tiossemicarbazonas frente a espécies de *Sporothrix*, gênero fúngico considerado mais virulento que a *Candida*. Neste estudo foi observado que as moléculas testadas apresentaram MIC entre 128-8 µg/mL, sendo os novos derivados considerados eficazes contra as células planctônicas do microrganismo testado.

Observa-se que, na maioria dos estudos, os compostos azóis são testados em concentrações de µg/mL. No entanto, no presente estudo, as moléculas analisadas apresentaram alta insolubilidade no meio RPMI, o que impossibilitou sua diluição em concentrações mais elevadas, sendo, portanto, testadas em concentrações de µg/L.

Łączkowski et al. (2018) obtiveram dez derivados azólicos e avaliaram sua atividade

antifúngica frente a cepas ATCC de *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*, utilizando o método de microdiluição seriada. Os autores observaram que moléculas contendo grupos fortemente retiradores de elétrons apresentaram atividade biológica reduzida, ao passo que aquelas com grupos doadores de elétrons demonstraram potencial antifúngico significativo. De forma semelhante, as moléculas testadas no presente estudo, que também possuem grupos retiradores de elétrons, apresentaram atividade biológica prejudicada.

Com relação às espécies de *Candida* não albicans, Al-baqsemi et al (2020) afirmam que essas vêm crescendo em relação ao número de infecções em pacientes com quadros de infecções invasivas, dentre as espécies destaca-se a *C. glabrata* como principal isolado em pacientes idosos. Os isolados de *C. glabrata* são intrinsecamente menos susceptíveis aos derivados azólicos, como o fluconazol (Sanguinetti, Posteraro, ass-florl, 2015). Ainda em concordância com os resultados obtidos nesse estudo Sadeghi et al. (2018) testou cepas de *C. glabrata in vitro* e as avaliou em 96,2% como suscetível dose-dependente (SDD) ao fluconazol, confirmando o perfil intrínseco de resistência a antifúngicos azóis dessa espécie.

Oliveira (2021) sintetizou e avaliou a atividade antifúngica de seis moléculas de tiossemicarbazonas e vinte e cinco derivados azólicos frente a cepas de *Candida* spp., incluindo a *C. glabrata* (ATCC 2001) e a *C. parapsilosis* (ATCC 750), que também foram utilizadas no presente estudo. Entre os compostos testados, os que mais se destacaram foram aqueles com um substituinte bromo na posição *para* do anel aromático, apresentando MICs entre 2,85 e 0,18 μ M. Ainda durante o mesmo trabalho, foi observada uma redução significativa da atividade antifúngica de uma molécula que anteriormente havia demonstrado alto potencial biológico. A análise por espectrometria de RMN revelou que essa substância sofreu degradação, o que comprometeu diretamente sua eficácia. O autor destacou a importância de refazer os testes com as moléculas recentemente preparadas. Levando isso em consideração, destaca-se a importância de também refazer o presente estudo diluindo as moléculas no dia da análise.

4 CONCLUSÃO

Diante dos resultados, conclui-se que, embora as moléculas testadas não tenham demonstrado atividade significativa frente às cepas de *Candida* spp. utilizadas, o estudo contribui para o entendimento dos fatores que impactam na atividade antifúngica de novos compostos. Sabendo disso, ressalta-se a importância de estudos com novas metodologias, como a ação das moléculas frente ao biofilme de *Candida* e avaliações estruturais nas moléculas, assim como estudos de estabilidade.

REFERÊNCIAS

- AL-BAQSAMI ZF, Ahmad S, Khan Z. Antifungal drug susceptibility, molecular basis of resistance to echinocandins and molecular epidemiology of fluconazole resistance among clinical *Candida glabrata* isolates in Kuwait. **Sci Rep.**, v.10, n. 1, p.6238, Apr 2010. Disponível em: doi: 10.1038/s41598-020-63240-z. PMID: 32277126; PMCID: PMC7148369. Acesso em 19 abr 2025
- BAPTISTA, K. C., NASCIMENTO, K.F do., SOUZA, S. J.P. de., BURCI, L.M.; SILVA, F.B. Infecções hospitalares por candida sp. em pacientes internados em UTI. **Revista Gestão e Saúde**, v.2, n.22, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.17648/1984-8153-rgs-v2n22-6>. Acesso em: 19 abr. 2025.
- 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, e00211-19, 2019. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.00211-19>. Acesso em: 22 maio 2025.
- BAYONA, M.J. V., PALOP, N.T., GARCÍA, C.S., ESCRIVÁ, B.F., AVIÑÓ, M.C, GARCÍA, P.O.; CARDONA, C. G. Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in Candidaemia, Invasive Aspergillosis and Antifungal Consumption in a Tertiary Hospital. **Journal of Fungi**, v. 7, n.6, p. 440, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof7060440>. Acesso em: 19 abr. 2025.
- CARDOSO, V. F. D. S. **Produtos naturais como agentes antibiofilme: uma revisão sistemática de ensaios clínicos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/220630>. Acesso em: 22 maio 2025.
- CIUREA, C. N. et al. "Candida and Candidiasis—Opportunism Versus Pathogenicity: a Review of the Virulence Traits". **Microorganisms**, v. 8, n. 6, p. 857, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060857>. Acesso em: 19 abr. 2025.
- CLSI. **Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Third Edition**. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- DOI, A. M., PIGNATARI, A. C., EDMOND, M. B., MARRA, A. R., CAMARGO, L. F., SIQUEIRA, R. A., MOTA, V. P.; COLOMBO, A. L. Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. **PloS one**, v. 11, n.1, e0146909, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146909>. Acesso em: 19 abr. 2025.
- GONZALES-LARA, M. F., & OSTROSKY-ZEICHNER, L. Invasive Candidiasis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. **Thieme Medical Publishers**, v.41, n.01, p.003–012, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701215>. Acesso em: 19 abr. 2025.
- KHAN, S. A.; ASIRI, A. M. Multi-step synthesis, spectroscopic studies of biological activesteroidal thiosemicarbazones and their palladium (II) complex as macromolecules.

International **Journal of Biological Macromolecules**, n. 107, p. 105–111, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.141>. Acesso em: 22 maio 2025.

ŁĄCZKOWSKI, K. Z. et al. Synthesis, lipophilicity determination, DFT calculation, antifungal and DPPH radical scavenging activities of tetrahydrothiophen-3-one based thiazoles. **Journal of Molecular Structure**, v. 1171, p. 717–725, 5 nov. 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002228601830766X?casa_token=0BD9IxCACHDoAAAAA:1un5qW---mketXXooDdZKWg3kEsBa9zCuL1F7-FN7TOJlazzxgPGIdHGldfXazxKVEUs0uGHKQ. Acesso em: 19 maio 2025.

LINDBERG, E., Hammarström, H., Ataollahy, N., & Kondori, N. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. **Scientific Reports**, v. 9, n.1, p.3838, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40280-8>. Acesso em: 22 maio 2025.

LINO, C.I.; DE SOUZA, I.G.; BORELLI, B.M.; MATOS, T.T.S.; NATA, I.; TEIXEIRA, S.; RAMOS, J. P.; FAGUNDES, E.M.S.; FERNANDES, P.O.; MALTAROLLO, V.G.; JOHANN.; et al. Synthesis, Molecular Modeling Studies and Evaluation of Antifungal Activity of a Novel Series of Thiazole Derivatives. **Eur. J. Med. Chem.**, v.151, p.248–260, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.083>. Acesso em: 22 maio 2025.

MISHRA, Chandra Bhushan; KUMARI, Shikha; TIWARI, Manisha. Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 92, p. 1-34, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.031>. Acesso em: 22 maio 2025.

MORAES, S. S. de; OLIVEIRA, L. S.; BADIN, R. C. Antifúngicos azólicos: utilidade clínica e interações medicamentosas: Antifúngicos azólicos: utilidade clínica e interações medicamentosas. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, [S. l.], v. 8, n. 10, p. 66152–66169, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n10-089. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/52851>. Acesso em: 18 maio 2025.

NETO, R. G. L., NETA, M. S., VALERIANO, C. A., NEVES, R. P., Lacerda, A. M., FERRAZ, C. E., Inácio, C. P., le Pape, P., Ourliac-Garnier, I., Faria, A. R., Silva, T. G., Pereira, V. R., & Marchand, P. Antifungal Efficacy of Imidazo[1,2- a]Pyrazine-Based Thiosemicarbazones and Thiazolidinediones Against *Sporothrix* Species. **Future Microbiology**, v.18, n.17, p.1225–1233, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/fmb-2023-0044>. Acesso em: 22 maio 2025.

OLIVEIRA, N. J. C. **Síntese, estudos computacionais e avaliação antifúngica de novos heterociclos tiazóis, tiadiazóis e tiadiazolínicos**. 2021. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Minas Gerais, 2021. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1843/65118>. Acesso em: 22 maio 2025.

PAPPAS, P. G., LIONAKIS, M. S., ARENDRUP, M. C., OSTROSKY-ZEICHNER, L.; KULLBERG, B. J. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v.4, n.1, 18026, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>. Acesso em: 19 abr. 2025.

PREZZI, C. A. **Candidíase vulvovaginal: caracterização, tratamento, consequências da automedicação e o papel do farmacêutico na dispensação de medicamentos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/225731>. Acesso em: 22 maio 2025.

ROCHA, W. R. V. da, Nunes, L. E., Neves, M. L. R., Ximenes, E. C. P. de A., & Albuquerque, M. C. P. de A. Gênero Candida - Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, e43910414283, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14283>. Acesso em: 19 mai 2025

RODRIGUES, B. S.; Ávila, R. I.; Benfica, P. L.; Bringel, L. P.; Oliveira, C. M. A.; Vandresen, F.; Silva, C. C.; Valadares, M. C. 4-Fluorobenzaldehyde limonene-based thiosemicarbazone induces apoptosis in PC-3 human prostate cancer cells. **Life Sciences**, n. 203, p. 141–149, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.024>. Acesso em: 22 maio 2025.

SADEGHI, G. et al. Emergence of non-Candida albicans species: epidemiology, phylogeny and fluconazole susceptibility profile. **Journal de mycologie medicale**, v. 28, n. 1, p. 51-58, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.12.008>. Acesso em: 22 maio 2025.

SANTOS, L. M. M. D. **Investigação do potencial antifúngico de lectina de sementes de Moringa oleífera (WSMoL) contra espécies de Candida e Cryptococcus**. 2021. Tese (Doutorado em Bioquímica e Fisiologia). Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFPE_626a6eabdbcc85c67033fde1475d48721. Acesso em: 22 maio 2025.

SANGUINETTI M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among Candida species: mechanisms and clinical impact. **Mycoses**, v. 58, suppl 2, p. 2-13, 2015. Disponível em: doi: 10.1111/myc.12330. PMID: 26033251. Acesso em: 22 maio 2025.

SILVA, Shellygton Lima; DE ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio; DE OLIVEIRA LIMA, Edeltrudes. Investigação de atividade antifúngica do itraconazol frente a cepas de Candida. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 5, n. 2, p. 70-77, 2020. Disponível em: <https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-2464c2b01f0a8b4092215a5014ff6d7a.pdf>. Acesso em: 18 maio 2025.

STAUDT, K. J. **Avaliação farmacodinâmica/farmacocinética in vivo do efeito antifúngico do clioquinol e seus derivados sintéticos em modelo de candidíase sistêmica**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/196838>. Acesso em: 22 maio 2025.

KULLBERG, B. J., & Arendrup, M. C. Invasive Candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v.373, n.15, p.1445–1456, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1315399>. Acesso em: 22 mai 2025

YAN, Z., LIU, A., OU, Y., LI, J., YI, H., ZHANG, N., LIU, M., HUANG, L., REN, J., LIU, W., HU, A. Design, synthesis and fungicidal activity evaluation of novel pyrimidinamine

derivatives containing phenyl-thiazole/oxazole moiety. **Bioorg. Med. Chem.**, n.27, p.3218–3228, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.029>. Acesso em: 22 maio 2025.

