

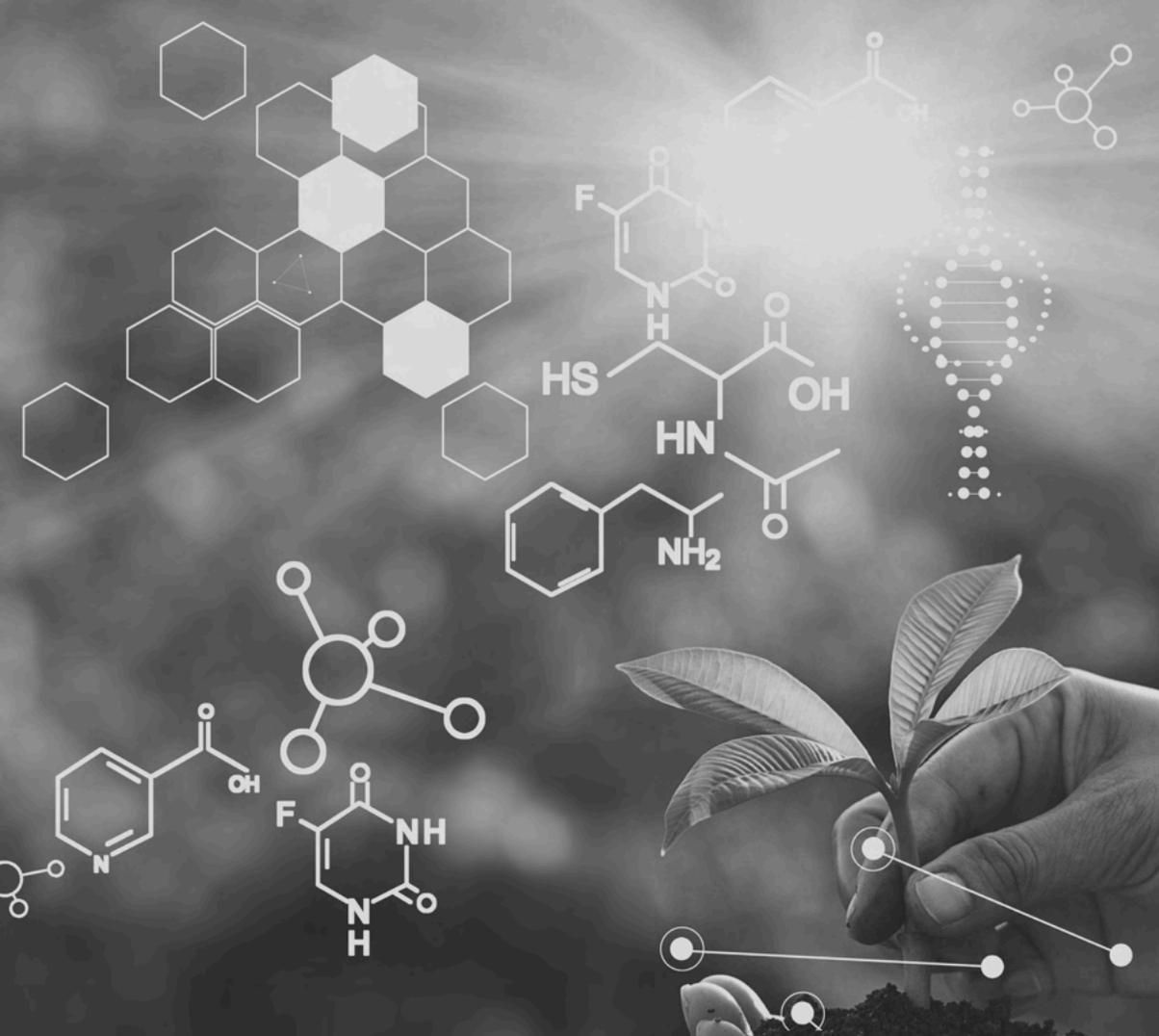


# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

Clécio Danilo Dias da Silva  
Danyelle Andrade Mota  
(Organizadores)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021



# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

Clécio Danilo Dias da Silva  
Danyelle Andrade Mota  
(Organizadores)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## A pesquisa em ciências biológicas: desafios atuais e perspectivas futuras

**Diagramação:** Maria Alice Pinheiro  
**Correção:** Amanda Costa da Kelly Veiga  
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadores:** Clécio Danilo Dias da Silva  
Danyelle Andrade Mota

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P474 A pesquisa em ciências biológicas: desafios atuais e perspectivas futuras / Organizadores Clécio Danilo Dias da Silva, Danyelle Andrade Mota. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-530-0

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.300210410>

1 Ciências biológicas. I. Silva, Clécio Danilo Dias da (Organizador). II. Mota, Danyelle Andrade (Organizadora). III. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## APRESENTAÇÃO

As Ciências Biológicas, assim como as diversas áreas da Ciência (Naturais, Humanas, Sociais e Exatas), passam por constantes transformações, as quais são determinantes para o seu avanço científico. Nessa perspectiva, a coleção “A Pesquisa em Ciências Biológicas: Desafios Atuais e Perspectivas Futuras”, é uma obra composta de dois volumes com uma série de investigações e contribuições nas diversas áreas de conhecimento que interagem nas Ciências Biológicas.

Assim, a coleção é para todos os profissionais pertencentes às Ciências Biológicas e suas áreas afins, especialmente, aqueles com atuação no ambiente acadêmico e/ou profissional. Cada volume foi organizado de modo a permitir que sua leitura seja conduzida de forma simples e com destaque por área da Biologia.

O Volume I “Saúde, Meio Ambiente e Biotecnologia”, reúne 17 capítulos com estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa. Os capítulos apresentam resultados bem fundamentados de trabalhos experimentais laboratoriais, de campo e de revisão de literatura realizados por diversos professores, pesquisadores, graduandos e pós-graduandos. A produção científica no campo da Saúde, Meio Ambiente e da Biotecnologia é ampla, complexa e interdisciplinar.

O Volume II “Biodiversidade, Meio Ambiente e Educação”, apresenta 16 capítulos com aplicação de conceitos interdisciplinares nas áreas de meio ambiente, ecologia, sustentabilidade, botânica, micologia, zoologia e educação, como levantamentos e discussões sobre a importância da biodiversidade e do conhecimento popular sobre as espécies. Desta forma, o volume II poderá contribuir na efetivação de trabalhos nestas áreas e no desenvolvimento de práticas que podem ser adotadas na esfera educacional e não formal de ensino, com ênfase no meio ambiente e manutenção da biodiversidade de forma de compreender e refletir sobre problemas ambientais.

Portanto, o resultado dessa experiência, que se traduz nos dois volumes organizados, objetiva apresentar ao leitor a diversidade de temáticas inerentes as áreas da Saúde, Meio Ambiente, Biodiversidade, Biotecnologia e Educação, como pilares estruturantes das Ciências Biológicas. Por fim, desejamos que esta coletânea contribua para o enriquecimento da formação universitária e da atuação profissional, com uma visão multidimensional com o enriquecimento de novas atitudes e práticas multiprofissionais nas Ciências Biológicas.

Agradecemos aos autores pelas contribuições que tornaram essa edição possível, e juntos, convidamos os leitores para desfrutarem as publicações.

Clécio Danilo Dias da Silva  
Danyelle Andrade Mota

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS DA ENZIMA ENDOGLUCANASE MICROBIANA**

Marta Maria Oliveira dos Santos Gomes  
Dávida Maria Ribeiro Cardoso dos Santos  
Monizy da Costa Silva  
Cledson Barros de Souza  
Alexsandra Nascimento Ferreira  
Marcelo Franco  
Hugo Juarez Vieira Pereira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104101>

### **CAPÍTULO 2..... 13**

#### **APROVEITAMENTO INTEGRAL E SUSTENTÁVEL DA BIOMASSA TABACO (NICOTINA TABACUM L.)**

Betina de Oliveira Aita  
Matheus Hipolito Lemos de Lima  
Lucas dos Santos Azevedo  
Jaquiline Lidorio de Mattia  
Fernando Almeida Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104102>

### **CAPÍTULO 3..... 44**

#### **RENDIMENTO DO ÓLEO ESSENCIAL DE DIFERENTES PARTES VEGETAIS DE *PIPER ARBOREUM* PARA USO COMO FITOINSETICIDA**

William Cardoso Nunes  
Vanessa Cardoso Nunes  
Diones Krinski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104103>

### **CAPÍTULO 4..... 50**

#### **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DA ÁGUA CONSUMIDA EM BEBEDOUROS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA, *CAMPUS ITAPETINGA***

Yane Neves Valadares  
Renata de Sousa da Silva  
Ligia Miranda Menezes  
Rafaela Brito Ribeiro Santos  
Anny Luelly Oliveira e Oliveira  
Mateus Sousa Porto  
Dian Junio Bomfim Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104104>

**CAPÍTULO 5..... 56**

**CONHECIMENTO SOBRE O CÂNCER DE COLO UTERINO POR MULHERES DE UMA CIDADE DO SUL DO BRASIL**

Paula Ceolin Lauar  
Renata Ceolin Lauar  
Isabele Fuentes Barbosa  
Ana Carolina Zago  
Vera Maria de Souza Bortolini  
Guilherme Cassão Marques Bragança

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104105>

**CAPÍTULO 6..... 70**

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A SAÚDE BUCAL E A OBESIDADE**

Maiara Mikuska Cordeiro  
Livia Ribero  
Márcia Thaís Pochapski  
Dionizia Xavier Scomparin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104106>

**CAPÍTULO 7..... 82**

**EFFECT OF THE BRAZILIAN GRAPE TREE FRUIT (JABUTICABA) ON MICROORGANISMS RELATED TO DENTURE STOMATITIS**

Carolina Menezes Maciel  
Isabela Sandim Sousa Leite Weitzel  
Patrícia Raszl Henrique  
Aline Nunes de Moura  
Célia Regina Gonçalves e Silva  
Mariella Vieira Pereira Leão  
Silvana Sóleo Ferreira dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104107>

**CAPÍTULO 8..... 90**

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE *JATROPHA MOLLISSIMA* (POHL BAILL)**

Nayra Thaislene Pereira Gomes  
Larissa da Silva  
Camila Silva de Lavor  
Zildene de Sousa Silveira  
Nair Silva Macedo  
Maria Dayrine Tavares  
Edvanildo de Sousa Silva  
José Bruno Lira Da Silva  
Jessyca Nayara Mascarenhas Lima  
Elis Maria Gomes Santana  
Maria Eduarda Teotônio da Costa  
Paula Patrícia Marques Cordeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104108>

**CAPÍTULO 9..... 103**

**FARMACOGENÉTICA E DIAGNÓSTICO DO SARs- CoV-2(COVID19): ASPECTOS GERAIS**

Erica Carine Campos Caldas Rosa  
Lustallone Bento de Oliveira  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo  
Raphael da Silva Affonso

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104109>

**CAPÍTULO 10..... 121**

**AUDIÇÃO, EQUILÍBRIO E ENVELHECIMENTO: ANÁLISE DE TESES PRODUZIDAS POR FONOAUDIÓLOGOS**

Rosy Neves da Silva  
Ana Carla Oliveira Garcia  
Cláudia Aparecida Ragusa Mouradian  
Jéssica Raignieri  
Mariene Terumi Umeoka Hidaka  
Pablo Rodrigo Rocha Ferraz  
Léslie Piccolotto Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041010>

**CAPÍTULO 11 ..... 135**

**HÍBRIDOS MOLECULARES AZÓLICOS E SUA ATIVIDADE FRENTE A ESPÉCIES DE CANDIDA: UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA**

Ianca Karine Prudencio de Albuquerque  
Débora Lopes de Santana  
Felipe Neves Coutinho  
Antônio Rodolfo de Faria  
Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo  
Rejane Pereira Neves  
Norma Buarque de Gusmão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041011>

**CAPÍTULO 12..... 148**

**INTERFERÊNCIA DO TEMPO DE CULTIVO EM CÂMARA-ÚMIDA NA PRODUÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ANTIMICROBIANAS PELO PLASMÓDIO DE *PHYSARELLA OBLONGA* (MYXOMYCETES)**

Sheyla Mara de Almeida Ribeiro  
Gabriel dos Santos Pereira Neto  
Nicácio Henrique da Silva  
Eugênia Cristina Gonçalves Pereira  
Laise de Holanda Cavalcanti Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041012>

**CAPÍTULO 13..... 158**

**INVESTIGAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DEESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA NO BRASIL E SUAS PRINCIPAIS FORMAS CLÍNICAS – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Larissa da Silva

Paula Patrícia Marques Cordeiro  
Nayra Thaislene Pereira Gomes  
Lucas Yure Santos da Silva  
Cicera Alane Coelho Gonçalves  
Renata Torres Pessoa  
Nair Silva Macêdo  
Maria Naiane Martins de Carvalho  
Jackelyne Roberta Scherf  
Paulo Ricardo Batista  
Antonio Henrique Bezerra  
Suieny Rodrigues Bezerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041013>

**CAPÍTULO 14..... 171**

**SÍNDROME DE RAPUNZEL: UMA CAUSA RARA DEDOR ABDOMINAL**

Andreia Coimbra Sousa  
Francisco Airton Veras de Araújo Júnior  
Gilmar Moreira da Silva Junior  
Artur Serra Neto  
Lincoln Matos de Souza  
Thiago Igor Aranha Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041014>

**CAPÍTULO 15..... 176**

**PAPEL DO ENFERMEIRO NA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL, PARTO E PÓS-PARTO**

Batuir Gonçalves Dias  
Evandro Leão Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041015>

**CAPÍTULO 16..... 184**

**PERFIL DE AUTOMEDICAÇÃO EM IDOSOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Luana Carolini dos Anjos  
Rumão Batista Nunes de Carvalho  
Andressa Maria Laurindo Souza  
Nataline de Oliveira Rocha  
Maria Gorete Silva Lima  
Lívia Raíssa Carvalho Bezerra  
Giselle Torres Lages Brandão  
Samara Laís Carvalho Bezerra  
Maria Eliuma Pereira Silva  
Sarah Carolina Borges Mariano  
Jardilson Moreira Brilhante  
Maria Bianca e Silva Lima  
Aclênia Maria Nascimento Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041016>

**CAPÍTULO 17..... 197**

**AEDUCAÇÃO PERMANENTE COMO PRÁTICA FORTALECEDORA DA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA SISTEMATIZAÇÃO DE EXPERIÊNCIA NO AMBIENTE DE TRABALHO**

Antonio Rafael da Silva  
Ana Lúcia Bezerra Maia  
Amanda Campos Motta  
Antonio Ferreira Martins  
Antônia de Fátima Rayane Freire de Oliveira  
Daniela Ferreira Marques  
Francisco Brhayan Silva Torres  
Hedilene Ferreira de Sousa  
Henrique Hevertom Silva Brito  
Iala de Siqueira Ferreira  
Joel Freires de Alencar Arrais  
José Nairton Coelho da Silva  
Josimária Terto de Souza Brito  
Júlio Eduardo da Silva Palácio  
Luan de Lima Peixoto  
Maria Alice Alves  
Maria Déborah Ribeiro dos Santos  
Mariana Teles da Silva  
Swellen Martins Trajano  
Wandson Macedo Coelho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041017>

**SOBRE OS ORGANIZADORES ..... 206**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 207**

## HÍBRIDOS MOLECULARES AZÓLICOS E SUA ATIVIDADE FRENTE A ESPÉCIES DE *CANDIDA*: UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA

Data de aceite: 21/09/2021

Data de submissão: 20/07/2021

### Ianca Karine Prudencio de Albuquerque

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/0776926712403075>

### Débora Lopes de Santana

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/1597679265677128>

### Felipe Neves Coutinho

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/6335538700873273>

### Antônio Rodolfo de Faria

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/4452595578488925>

### Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/8213960652065346>

### Rejane Pereira Neves

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/0360951033804105>

### Norma Buarque de Gusmão

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/9307221791191545>

**RESUMO:** A hibridização molecular é uma técnica inserida na química medicinal que tem como objetivo a utilização de dois ou mais grupos farmacofóricos na síntese de uma única molécula, tornando possível sintetizar compostos com atividades biológicas distintas, incluindo a atividade frente a fungos, tendo como exemplo, neste estudo, a atividade frente isolados pertencentes ao gênero *Candida*. Um dos principais problemas enfrentados no âmbito da saúde são as infecções causadas por fungos resistentes, bem como a limitação na escolha terapêutica para o tratamento dessas infecções. Estudos sugerem que os híbridos moleculares azólicos, podem preencher esta lacuna. Neste sentido, este estudo se propôs a reunir pesquisas que utilizam grupamentos azólicos e da hibridização molecular para síntese de novas moléculas ou no melhoramento de fármacos já existentes. A partir dos resultados analisados, demonstrou-se que mesmo em diferentes combinações, os híbridos moleculares azólicos tendem a ser ativos frente isolados de *Candida*, bem como apresentam boa atividade contra isolados clínicos resistentes aos antifúngicos azólicos comerciais. Diante disso, acreditamos que compostos híbridos azólicos representam uma proposta altamente viável para aplicações no tratamento de diversas patologias, incluindo candidíase.

**PALAVRAS - CHAVE:** Azóis. Hibridização molecular. *Candida*.

## AZOLE MOLECULAR HYBRIDS AND THEIR ACTIVITY AGAINST *CANDIDA* SPECIES: A BIBLIOGRAPHICAL ANALYSIS

**ABSTRACT:** Molecular hybridization is a technique used in medicinal chemistry that aims to use two or more pharmacophoric groups in the synthesis of a single molecule, making possible the synthesis of compounds with distinct biological activities, including against fungi, for example, in this study, the activity against isolates belonging to the genus *Candida*. One of the main problems faced in the health field is infections caused by resistant fungi, as well as the limitation in the therapeutic choice for the treatment of these infections. Studies suggest that azole molecular hybrids can fill this gap. In this sense, this study proposes to bring together researches that use azole groups and molecular hybridization for the synthesis of new molecules or for the improvement of existing drugs. From the analyzed results, it was demonstrated that even in different combinations, azole molecular hybrids tend to be active against *Candida* isolates, as well as showing good activity against clinical isolates resistant to commercial azole antifungals. Therefore, we believe that azole hybrid compounds represent a highly viable proposal for applications in the treatment of several pathologies, including candidiasis.

**KEYWORDS:** Azoles. Molecular hybridization. *Candida*.

### 1 | INTRODUÇÃO

Em decorrência aos tratamentos antifúngicos tardios e empíricos, a quantidade de isolados clínicos de *Candida* resistentes a um ou mais fármacos vem aumentando consideravelmente, ocasionando o surgimento de casos de difícil resposta terapêutica. Neste contexto, a carência de drogas ativas frente aos fungos resistentes e o número limitado de medicamentos para o controle das infecções fúngicas, justificam a busca por compostos de origem natural ou sintética com atividade inibitória, visando novas medidas terapêuticas (CELEBI et al., 2008; PEDROSO et al., 2014; ALTHAUS et al., 2015).

Apartir da perspectiva de síntese de novos antifúngicos, a química medicinal apresenta ferramentas de desenvolvimento de novos fármacos, dentre eles está a hibridização molecular, que visa a obtenção de novas moléculas e o melhoramento de antifúngicos já existentes na clínica, com o intuito de obter resultados terapêuticos mais expressivos, tendo por princípio a união de distintos grupos farmacofóricos (grupos moleculares de atividade biológica conhecida) em uma única estrutura (ARROIO; HONÓRIO; SILVA, 2010).

Diante disso, este trabalho visou reunir publicações que abordaram o uso de híbridos moleculares de azóis frente às espécies de *Candida* de importância clínica, de modo a auxiliar a comunidade científica em futuras pesquisas relacionadas.

### 2 | CANDIDIASE

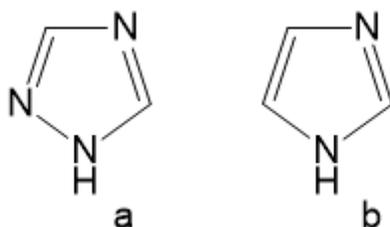
Candidíase é uma das infecções fúngicas oportunistas mais comuns, que produz uma variabilidade de sinais e sintomas clínicos nos indivíduos. Tais manifestações vão desde lesões limitadas a determinadas partes do corpo, como a candidíase cutânea,

ao acometimento sistêmico do organismo, como ocorre nos casos de candidemia. Essa infecção é causada por fungos pertencentes ao gênero *Candida*, cujas espécies patogênicas podem ser didaticamente divididas em dois grupos principais: um que alberga as cepas da espécie *Candida albicans* e outro para as denominadas espécies de *Candida não-Candida albicans* (SIDRIM e ROCHA, 2004; ALTHAUS et al., 2015).

Do ponto de vista epidemiológico, a espécie *C. albicans* tem maior representatividade nas candidíases, visto que, ainda, é a mais prevalente em pacientes debilitados e imunocomprometidos. Contudo, é notável uma mudança deste perfil, principalmente em casos de candidemia, nos últimos 10 anos, onde se observa um aumento de casos em decorrência do grupo *Candida não-C. albicans*, com atenção especial para *Candida tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. parapsilosis*. Outro ponto que gera preocupação acerca das infecções fúngicas de modo geral é a crescente alteração no perfil de susceptibilidade dos isolados clínicos ao tratamento de primeira escolha (PERLIN et al., 2015; DA MATTA et al., 2017; BONGOMIN et al., 2017; FIRACATIVE, 2020).

O tratamento para a candidíase é realizado por meio da administração de drogas antifúngicas, sendo estas pertencentes às classes químicas dos azóis, dos polienos e das equinocandinas. Na última década, tem sido observada uma crescente resistência por parte dos isolados clínicos de *Candida* aos diferentes antifúngicos (PERLIN et al., 2015). Quando comparamos a resistência dos antifúngicos pelas diferentes classes, nota-se que a resistência aos polienos é bastante rara, embora tenham sido descritos isolados de diferentes espécies de *Candida*, como *C. lusitanae*, *C. auris* e do complexo *C. haemulonii* resistentes à anfotericina B (YOUNG et al., 2003; CAROLUS et al., 2020). Entretanto, a resistência às equinocandinas pode ser observada em *Candida auris* e *C. haemulonii*. No que lhe concerne, isolados clínicos resistentes aos azóis são amplamente reportados, principalmente, nos pacientes com terapia prévia utilizando os fármacos dessa classe química (MUÑOZ et al., 2018; RODRIGUES et al., 2020).

Os antifúngicos azóis, podem ser divididos conforme a quantidade de nitrogênio no anel azólico, em imidazóis — com dois nitrogênios — e em triazóis — com três nitrogênios (Figura 1). Estas estruturas agem impedindo a síntese do ergosterol, importante componente da membrana celular fúngica, por meio da inibição da enzima lanosterol-14- $\alpha$ -demetilase (ERG11), alterando assim a composição da membrana celular e, conseqüentemente, sua permeabilidade e a fluidez (ODDS et al., 2003; MAERTENS, 2004; PERLIN et al., 2015).



**Figura 1** - Estrutura química do 1,2,4-triazol e imidazol.

Legenda: a - triazol; b - imidazol.

Segundo estudos, a resistência aos azóis pode surgir em decorrência a variados fatores, como, por exemplo, mutações na enzima alvo (ERG11) ou da superexpressão da mesma; pela expressão de mediadores de estresse como Pkc, SgT1, calcineurina, KDACs e Hsp90; superexpressão de bombas de efluxo do tipo CDR e MDR; além da produção de biofilmes por algumas espécies (PERLIN et al., 2015; LEE et al., 2021). Estes diferentes mecanismos de resistência expressos pelas espécies do gênero *Candida* levam a casos de difícil manejo clínico cada vez mais frequentes.

### 3 | HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR NA SÍNTESE DE COMPOSTOS

Apesar dos avanços tecnológicos e científicos nas últimas décadas, o tratamento medicamentoso de algumas patologias, como as infecções por microrganismos multirresistentes, ainda representam um grande desafio à Indústria Farmacêutica (SPELLBERG, 2014; LING, 2015). Neste contexto, a busca por novos fármacos tem sido contínua, fazendo com que muitos pesquisadores invistam em diferentes estratégias para obter drogas eficientes, seletivas e economicamente viáveis, sendo uma das mais utilizadas as técnicas de hibridização molecular (VIEGAS-JUNIOR et al., 2007; SELIM et al., 2019).

Neste contexto, para construção de um maior entendimento de como funciona esta técnica, faz-se necessário o domínio de alguns conceitos da química medicinal.

Pela própria definição da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) e como descrito no trabalho de Lima (2007), a química medicinal envolve os aspectos das ciências biológicas, médica e farmacêutica, cuja missão é o planejamento, descoberta, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos (protótipos), assim como seu posterior estudo quanto ao metabolismo, interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e a relação entre a estrutura química e a atividade farmacológica (SAR - *Structure Activity Relationship*) (LIMA, 2007).

Na pesquisa em Química Medicinal, três principais etapas são empregadas: a descoberta, a otimização e o desenvolvimento do protótipo. A descoberta é definida pela fase de escolha de um alvo terapêutico, contra uma determinada fisiopatologia e utilização

das estratégias de modificação molecular computacional, como modelagem molecular e QSAR (*Quantitative structure–activity relationship*), assim como clássicas, as quais são o bioisosterismo, a simplificação molecular, a latenciação e a própria hibridização molecular, a qual será foco da posterior discussão no intuito de síntese e objetividade deste trabalho (LIMA, 2007).

A hibridização molecular é um método de criação de protótipos, ou seja, substâncias com relação estrutura-atividade confirmadas, baseado no reconhecimento prévio de subunidades farmacofóricas no núcleo molecular de dois ou mais derivados bioativos (VIEGAS-JUNIOR et al., 2007). Essas subunidades são combinadas, gerando *scaffolds*, os quais são estruturas híbridas que devem manter as características pré-selecionadas dos modelos originais (ARAÚJO et al., 2015; IVASIV et al., 2019).

De modo geral, existem duas categorias de hibridização: droga-droga, que está relacionado com a junção de dois ou mais fármacos distintos, e a do tipo farmacofórico, que consiste na combinação de grupos farmacofóricos de fármacos distintos (ARAÚJO et al., 2015). Além disso, há diferentes formas de vinculá-los, podendo ocorrer por meio da conjugação, fusão, ou mesclando-os. Logo percebemos que por meio dessa técnica é possível obter uma variedade de compostos, com diferentes atividades biológicas, delineados para serem potencialmente superiores às estruturas que lhe deram origem (MASS, 2017).

Os híbridos moleculares são projetados para atingir três dos seguintes objetivos: 1) minimização de efeitos colaterais; 2) sinergismo farmacológico; ou 3) interação de uma única molécula com vários alvos (SANTOS, 2020). A modulação dos efeitos colaterais é obtida através da união de um grupo ou fármaco com ação terapêutica e efeito secundário indesejável, com outro grupo farmacofórico ou fármaco que tem o objetivo de reduzir este efeito colateral. Já os híbridos de ação sinérgica são obtidos pela combinação de dois fármacos ou grupos farmacofóricos com mesma atividade biológica, mas que atuam por distintos sítios de ação (GONTIJO et al., 2020). Por fim, os híbridos com dupla ação, são aqueles que combinam dois perfis farmacológicos distintos em uma só molécula, sendo capazes de exibir o efeito da associação diferentes classes terapêuticas em uma só estrutura (IVASIV et al., 2019). Além do que, por serem uma única molécula, estes híbridos diminuem o risco de interações medicamentosas, assim como a resistência, sendo vantagens importantes no tratamento de doenças (MASS, 2017).

Devido à versatilidade da hibridização molecular, e considerando que há diversas possibilidades de associações de grupos farmacofóricos, são muitos os registros na literatura de híbridos com diferentes atividades biológicas (BÉRUBÉ, 2016). Modh et al. (2014) sintetizaram uma série de dezenove híbridos de quinazolina-triazina, dos quais vários mostraram efeitos antifúngicos promissores. No mesmo ano, os híbridos de fluoroquinolona-flavonóides sintetizados por Xiao et al. (2014) expressaram excelente atividade antibacteriana contra microrganismos resistentes a medicamentos como

*Escherichia coli* e *Bacillus subtilis*. Além da atividade antibacteriana, também foram relatadas em pesquisas recentes, atividades como anticancerígena, antiparasitária, anti-inflamatória, anti-trombótica, antivirais (ELDEHNA et al., 2015; BEKHIT et al., 2015; SOUSA, 2017).

Como pôde ser observado, a abordagem de hibridização molecular é uma poderosa estratégia no *design* de medicamentos, que pode levar ao desenvolvimento de candidatos a fármacos com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas inovadoras (GONTIJO et al., 2020), mudando assim o tratamento medicamentoso de doenças graves e/ou com terapêuticas complexas.

#### 4 | HÍBRIDOS MOLECULARES AZÓLICOS E SUA AVALIAÇÃO ANTI-CANDIDA

O uso da técnica de hibridização molecular na síntese de novos compostos azólicos e, conseqüentemente, a utilização destes, pode vir a se tornar uma alternativa terapêutica futura, principalmente para o tratamento de infecções causadas por isolados de *Candida* resistentes ou não aos antifúngicos azólicos. Mesmo se tratando de compostos de mesma classe química, alguns estudos demonstram que, dependendo de sua composição — considerando os grupos farmacofóricos inseridos e os radicais —, estes compostos em estudos *in vitro* podem ser ativos frente a isolados reconhecidamente resistentes aos azóis.

Para exemplificar o que foi dito, temos dois exemplos de pesquisas que observaram a atividade inibitória, por parte dos híbridos moleculares, frente isolados de *Candida* resistentes. O primeiro é o estudo publicado por Shrestha et al. (2017), que sintetizaram derivados híbridos de triazol, complexos de amônio quaternário e quinona. Esses compostos foram testados frente a dois isolados de *Candida albicans* (MYA 2876 e ATCC 64124), onde este último era reconhecido como resistente ao fluconazol, com uma Concentração Inibitória Mínima (CIM) >250 µg/mL. Um dos compostos híbridos apresentou CIM de 3,91 µg/mL frente a *C. albicans* ATCC 64124, sendo uma alternativa terapêutica.

O segundo exemplo é o de Subedi et al. (2018), que observaram a atividade de ao menos um dos compostos híbridos de triazol, fosfanato e quinona frente isolado de *C. albicans* resistente ao voriconazol (CIM >256 µg/mL). A CIM do composto híbrido, por sua vez, foi de 16 – 32 µg/mL, superando assim a atividade do fármaco azólico.

Outro ponto a ser considerado como positivo nos resultados de inibição por parte de compostos híbridos azólicos é o fato de que alguns destes apresentarem valores de CIM, nos testes de suscetibilidade, mais baixos quando comparados aos fármacos azólicos utilizados como controle em diferentes estudos, utilizando diferentes combinações de grupos farmacofóricos (ZHANG et al., 2013a; SHARMA et al., 2004; VALENTINA et al., 2016; JEYAKKUMAR et al., 2016; SHAIKH et al., 2016; MINIYAR et al., 2017; ZHANG et al., 2018; MADDILI et al., 2018).

Nota-se uma preferência pelo uso de triazol na síntese de novas moléculas

com potencial atividade inibitória frente isolados de *Candida*, considerando os estudos publicados entre 2013 a 2018, disponíveis nas plataformas de busca: ScienceDirect, Scielo, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed. Ademais, percebe-se que o uso de mais de um núcleo azólico é frequente nesses estudos (Tabela 1).

GRUPO 1	GRUPO 2	REFERÊNCIA
benzimidazol	piridona	Desai et al. (2014)
	berberina	Jeyakkumar et al. (2016)
	5-fluoracila	Fang et al. (2016)
imidazol	semicarbazona e 1,3-benzodioxole	Al-Wabli et al. (2018)
	tiadiazol	Alwan et al. (2015)
triazol	carbodithiate	Kumar et al. (2013)
	tiadiazol	Valentina, Ilango, Kathiaravan (2016)
	chalcona e flavona	Kant et al. (2016)
	berberina	Zhang et al. (2013a)
	quinolona	Cui et al. (2013)
	dioxolano	Miniyar et al. (2017)
	açúcar tridesoxi	Sharma et al. (2014)
	cumarina	Shaikh et al. (2016)
	benzoxazinona	Bollu et al. (2017)
	complexos de amônio quaternário e quinona	Shrestha et al. (2017)
	carbazol	Zhang et al. (2018)
	proxifilina	Borowiecki et al. (2018)
	1,3,4-oxadiazol	Yurttaş et al. (2018)
fosfanato e quinona	Subedi et al. (2018)	
oxadiazol	piperazina	Mermer et al. (2017)
	tiadiazol	Levent et al. (2017)
benzotriazol	triazol	Maddili et al. (2018)
pirazol	benzoxazol	Vijesh et al. (2013)
	triazol	
pirazolina	quinolina	Montoya et al. (2016)

**Tabela 1** - Estudos utilizando núcleos azóis para a síntese de novas moléculas com potencial atividade anti-*Candida*.

Vale salientar que em todos os estudos citados na tabela 1, ao menos um composto híbrido da série sintetizada foi ativo frente a algum isolado de *Candida*, com exceção do estudo de Desai et al. (2014) cuja atividade inibitória não foi observada. Ademais, destaca-se que nem todos os compostos foram sintetizados visando a atividade antifúngica como a principal atividade biológica, sendo esta secundária; entretanto, percebe-se que mesmo nessas séries foi evidenciada a atividade anti-*Candida*.

A maioria das publicações optou pela síntese de novos compostos híbridos, onde seus componentes se diferenciavam um do outro, numa mesma série, pela modificação dos radicais nas moléculas; entretanto, quatro artigos utilizaram a técnica para o melhoramento

de antifúngicos azólicos utilizados na clínica, o de Zhang et al. (2013b) e Zhang et al. (2015) modificaram o metronidazol, enquanto Hashemi et al. (2015) e Fang et al. (2017) alteraram o fluconazol (Tabela 2).

FÁRMACO	INCLUSÃO	REFERÊNCIA
metronidazol	berberina	Zhang <i>et al.</i> (2013b) Zhang <i>et al.</i> (2015)
fluconazol	triazol	Hashemi <i>et al.</i> (2015)
	5-flucitosina	Fang <i>et al.</i> (2017)

**Tabela 2** - Publicações que utilizaram fármacos comerciais para a síntese de híbridos moleculares azólicos.

Notou-se que o metronidazol híbrido sintetizado por Zhang et al. (2013b) foi mais ativo frente ao isolado de *C. mycoderma*, quando comparado ao controle fluconazol. O mesmo foi observado por Zhang et al. (2015) nos isolados *C. mycoderma* ATCC 9888 e *C. utilis* ATCC 9950. Entretanto, não foi evidenciada essa diferença nos isolados de *C. albicans* ATCC 76615 e ATCC 10231, respectivamente.

Por outro lado, ao avaliar os resultados obtidos por Hashemi et al. (2015) e Fang et al. (2017), observou-se que ao menos uma das moléculas híbridas de fluconazol apresentou uma CIM inferior ao fluconazol inalterado. No estudo de Hashemi et al. (2015), isso ficou visível nos seguintes isolados: *C. albicans* ATCC 18804, *C. albicans* PTCC 6027 e *C. glabrata* IFRC 339; e no de Fang et al. (2017) nos isolados de *C. albicans* e *C. tropicalis*.

## 5 | CONCLUSÃO

Devido a fatores intrínsecos ou não aos microrganismos, ainda é um grande desafio para a química medicinal o desenvolvimento de medicamentos mais seletivos e eficazes para doenças com limitações terapêuticas. Dentro dessa perspectiva, a síntese de híbridos moleculares representa uma possível alternativa terapêutica futura, levando a uma vasta biblioteca de potenciais candidatos a fármacos. Neste capítulo de revisão, vimos que compostos híbridos azólicos, geralmente, apresentaram atividade satisfatória frente aos diversos isolados de *Candida*, mesmo que em algumas das séries apenas um composto seja considerado ativo nas concentrações testadas; além disso, observou-se a atividade inibitória frente a isolados reconhecidamente resistentes. Esses resultados representam uma esperança para a comunidade científica, visto que nos próximos anos, será possível descobrir drogas inovadoras capazes de agir frente às diferentes espécies de *Candida* e, por consequência, mudar o curso terapêutico mesmo em infecções resistentes aos tratamentos convencionais.

## REFERÊNCIAS

- ALTHAUS, Vanusa Aparecida et al. **Espécies se *Candida* spp. em Isolados Clínicos e Suscetibilidade a Antifúngicos de uso Hospitalar.** Saúde e Pesquisa, v. 8, n. 1, p. 7-17, 2015.
- ALWAN, Wesam S. et al. **Novel imidazo [2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*.** European journal of medicinal chemistry, v. 95, p. 514-525, 2015.
- AL-WABLI, Reem I. et al. **(2E)-2-[1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(1H-imidazol-1-yl) propylidene]-N-(4-methoxyphenyl) hydrazinecarboxamide: Synthesis, crystal structure, vibrational analysis, DFT computations, molecular docking and antifungal activity.** Journal of Molecular Structure, v. 1166, p. 121-130, 2018.
- ARAÚJO, Cleônia Roberta Melo et al. **Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual Scifinder®.** Química Nova, v. 38, p. 868-873, 2015.
- ARROIO, Agnaldo; HONÓRIO, Káthia M.; DA SILVA, Albérico BF. **Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade.** Química Nova, v. 33, p. 694-699, 2010.
- BEKHIT, Adnan A. et al. **New heterocyclic hybrids of pyrazole and its bioisosteres: Design, synthesis and biological evaluation as dual acting antimalarial-antileishmanial agents.** European journal of medicinal chemistry, v. 94, p. 30-44, 2015.
- BÉRUBÉ, Gervais. **An overview of molecular hybrids in drug discovery.** Expert opinion on drug discovery, v. 11, n. 3, p. 281-305, 2016.
- BOLLU, Rajitha et al. **Potential antimicrobial agents from triazole-functionalized 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ones.** Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 27, n. 23, p. 5158-5162, 2017.
- BONGOMIN, Felix et al. **Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision.** Journal of fungi, v. 3, n. 4, p. 57, 2017.
- BOROWIECKI, Paweł et al. **Synthesis of novel proxiphylline derivatives with dual Anti-*Candida albicans* and anticancer activity.** European journal of medicinal chemistry, v. 150, p. 307-333, 2018.
- CAROLUS, Hans et al. **Amphotericin B and Other Polyenes-Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance.** Journal of Fungi, v. 6, n. 4, p. 321, 2020.
- CELEBI, Solmaz et al. **Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study.** Mycoses, v. 51, n. 3, p. 248-257, 2008.
- CUI, Sheng-Feng et al. **Synthesis and biological evaluation of a class of quinolone triazoles as potential antimicrobial agents and their interactions with calf thymus DNA.** Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 23, n. 11, p. 3267-3272, 2013.
- DA MATTA, Daniel Archimedes; SOUZA, Ana Carolina Remondi; COLOMBO, Arnaldo Lopes. **Revisiting species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates from Latin American medical centers.** Journal of Fungi, v. 3, n. 2, p. 24, 2017.

- DESAI, N. C. et al. **Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of benzimidazole bearing substituted 2-pyridone motifs.** European journal of medicinal chemistry, v. 82, p. 480-489, 2014.
- ELDEHNA, Wagdy M. et al. **Design, synthesis and QSAR study of certain isatin-pyridine hybrids as potential anti-proliferative agents.** European journal of medicinal chemistry, v. 90, p. 684-694, 2015.
- FANG, Xian-Fu et al. **Novel potentially antifungal hybrids of 5-flucytosine and fluconazole: design, synthesis and bioactive evaluation.** Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 27, n. 22, p. 4964-4969, 2017.
- FANG, Xue-Jie et al. **Design, synthesis and biological evaluation of 5-fluorouracil-derived benzimidazoles as novel type of potential antimicrobial agents.** Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 26, n. 11, p. 2584-2588, 2016.
- FIRACATIVE, Carolina. **Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact?.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 115, 2020.
- GONTIJO, Vanessa S. et al. **Molecular hybridization as a tool in the design of multi-target directed drug candidates for neurodegenerative diseases.** Current neuropharmacology, v. 18, n. 5, p. 348-407, 2020.
- HASHEMI, Seyedeh Mahdieh et al. **Synthesis and biological evaluation of fluconazole analogs with triazole-modified scaffold as potent antifungal agents.** Bioorganic & medicinal chemistry, v. 23, n. 7, p. 1481-1491, 2015.
- IVASIV, Viktoriya et al. **Molecular hybridization as a tool for designing multitarget drug candidates for complex diseases.** Current topics in medicinal chemistry, v. 19, n. 19, p. 1694-1711, 2019.
- JEYAKKUMAR, Ponmani et al. **Design, synthesis and biological evaluation of berberine-benzimidazole hybrids as new type of potentially DNA-targeting antimicrobial agents.** European journal of medicinal chemistry, v. 122, p. 205-215, 2016.
- KANT, Rama et al. **Synthesis of newer 1,2,3-triazole linked chalcone and flavone hybrid compounds and evaluation of their antimicrobial and cytotoxic activities.** European journal of medicinal chemistry, v. 113, p. 34-49, 2016.
- KUMAR, Lalit et al. **Azole-carbodithioate hybrids as vaginal anti-*Candida* contraceptive agents: design, synthesis and docking studies.** European journal of medicinal chemistry, v. 70, p. 68-77, 2013.
- LEE, Yunjin et al. **Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond.** Chemical Reviews, 2020.
- LEVENT, Serkan et al. **Synthesis of oxadiazole-thiadiazole hybrids and their anticandidal activity.** Molecules, v. 22, n. 11, p. 2004, 2017.
- LIMA, Lídia M. **Química Medicinal Moderna: desafios e contribuição brasileira.** Química Nova, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, 2007.

- MADDILI, Swetha K. et al. **Molecular interaction of novel benzothiazolyl triazolium analogues with calf thymus DNA and HSA-their biological investigation as potent antimicrobial agents.** European journal of medicinal chemistry, v. 150, p. 228-247, 2018.
- MAERTENS, J. A. **History of the development of azole derivatives.** Clinical Microbiology and Infection, v. 10, p. 1-10, 2004.
- MASS, Eduardo Bustos. **Hibridização molecular: reação de Huisgen aplicada na síntese de chalconas-dihidropirimidinonas.** Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 150, 2017.
- MERMER, Arif et al. **Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity evaluation and molecular docking studies of highly substituted piperazine-azole hybrids.** Chinese Chemical Letters, v. 28, n. 5, p. 995-1005, 2017.
- MINIYAR, Pankaj B. et al. **Triazole hybrids as new type of antifungal agents.** Arabian Journal of Chemistry, v. 10, n. 3, p. 295-299, 2017.
- MONTOYA, Alba et al. **Hybrid molecules containing a 7-chloro-4-aminoquinoline nucleus and a substituted 2-pyrazoline with antiproliferative and antifungal activity.** Molecules, v. 21, n. 8, p. 969, 2016.
- MODH, Rahul P. et al. **Design, synthesis, antimicrobial activity and anti-HIV activity evaluation of novel hybrid quinazoline-triazine derivatives.** Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, v. 29, n. 1, p. 100-108, 2014.
- MUÑOZ, José F. et al. **Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species.** Nature communications, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2018.
- ODDS, Frank C.; BROWN, Alistair J. P.; GOW, Neil A. R. **Antifungal agents: mechanisms of action.** Trends in microbiology, v. 11, n. 6, p. 272-279, 2003.
- PEDROSO, Reginaldo dos Santos et al. **Sensibilidade de isolados de *Candida* spp. a antifúngicos por disco-difusão em ágar e microdiluição em caldo.** Biosci. j.(Online), p. 304-311, 2014.
- PERLIN, David S.; SHOR, Erika; ZHAO, Yanan. **Update on antifungal drug resistance.** Current clinical microbiology reports, v. 2, n. 2, p. 84-95, 2015.
- RODRIGUES, Luiza Souza et al. **First genome sequences of two multidrug-resistant *Candida haemulonii* var. *vulnera* isolates from pediatric patients with candidemia.** Frontiers in microbiology, v. 11, p. 1535, 2020.
- SANTOS, Samuel José. **Reações multicomponentes combinadas com a cicloadição de huisgen na síntese de híbridos moleculares.** Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 40, 2020.
- SHARMA, Smriti et al. **Synthesis of 2,3,6-trideoxy sugar triazole hybrids as potential new broad spectrum antimicrobial agents.** European journal of medicinal chemistry, v. 83, p. 474-489, 2014.

- SHAIKH, Mubarak H. et al. **1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents**. Chinese Chemical Letters, v. 27, n. 2, p. 295-301, 2016.
- SHRESTHA, Jaya P. et al. **Synthesis and bioactivity investigation of quinone-based dimeric cationic triazolium amphiphiles selective against resistant fungal and bacterial pathogens**. European journal of medicinal chemistry, v. 126, p. 696-704, 2017.
- SIDRIM, José Júlio Costa; ROCHA, Marcos Fábio Gadelha. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Guanabara Koogan, 2004.
- SOUSA, Suervy Canuto de Oliveira et al. **Síntese e avaliação da atividade Leishmanicida de híbridos moleculares Tetrahidropiranos/Adutos de Morita-Baylissillman: Uma abordagem clássica na busca de antiparasitários**. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, p. 158, 2017.
- SUBEDI, Yagya Prasad et al. **Synthesis and biological activity investigation of azole and quinone hybridized phosphonates**. Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 28, n. 18, p. 3034-3037, 2018.
- VALENTINA, Parthiban; ILANGO, Kaliappan; KATHIRAVAN, Muthu K. **Novel hybrids of drug with bioactive heterocycles for enhancing biological activity**. Archives of pharmacal research, v. 39, n. 10, p. 1382-1390, 2016.
- VIEGAS-JUNIOR, Claudio et al. **Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes**. Current medicinal chemistry, v. 14, n. 17, p. 1829-1852, 2007.
- VIJESH, A. M. et al. **New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents**. European journal of medicinal chemistry, v. 62, p. 410-415, 2013.
- XIAO, Zhu-Ping et al. **Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms**. European journal of medicinal chemistry, v. 80, p. 92-100, 2014.
- YURTTAŞ, Leyla et al. **The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species**. European journal of medicinal chemistry, v. 144, p. 255-261, 2018.
- YOUNG, Laura Y.; HULL, Christina M.; HEITMAN, Joseph. **Disruption of ergosterol biosynthesis confers resistance to amphotericin B in *Candida lusitanae***. Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 47, n. 9, p. 2717-2724, 2003.
- ZHANG, Ling et al. **Synthesis and bioactive evaluation of novel hybrids of metronidazole and berberine as new type of antimicrobial agents and their transportation behavior by human serum albumin**. Bioorganic & medicinal chemistry, v. 21, n. 14, p. 4158-4169, 2013b.
- ZHANG, Ling et al. **Design and biological evaluation of novel quinolone-based metronidazole derivatives as potent Cu<sup>2+</sup> mediated DNA-targeting antibacterial agents**. Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 25, n. 17, p. 3699-3705, 2015.

ZHANG, Shao-Lin et al. **Novel berberine triazoles: synthesis, antimicrobial evaluation and competitive interactions with metal ions to human serum albumin.** Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 23, n. 4, p. 1008-1012, 2013a.

ZHANG, Yuan et al. **Novel carbazole-triazole conjugates as DNA-targeting membrane active potentiators against clinical isolated fungi.** European journal of medicinal chemistry, v. 155, p. 579-589, 2018.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Atividade antimicrobiana 94, 102, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157  
Audição 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132  
Automedicação 184, 185, 186, 187, 191, 192, 193, 194, 195, 196  
Azóis 135, 136, 137, 138, 140, 141

### B

Bezoar 171, 172, 174  
Bicombustíveis 2  
Bioatividade 48, 91, 92, 93, 96, 99  
Bioprodutos 44  
Bioprospecção 44

### C

Caatinga 91, 100  
Câmara-úmida 148, 149, 150, 151, 153, 154  
Câncer de colo de útero 56, 57, 59, 62, 64  
Candidíase 135, 136, 137  
Cáries 70, 72, 73  
Celulases 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10  
Coliformes 50, 51, 52, 53, 54, 55  
Contaminação 8, 50, 51, 52, 53, 160, 201  
Coronavírus 103, 104, 105, 106, 107, 112, 113, 114, 115

### D

Diabetes Mellitus 71, 77, 185, 186  
Diagnóstico molecular 103, 115  
Doença do caramujo 159  
Doenças bucais 70, 72, 73  
Dor abdominal 171, 173, 174, 175

### E

Educação em saúde 57, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 185, 195  
Educação Permanente 197, 198, 200, 201, 202, 203, 204

Enfermeiro 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 187, 195  
Envelhecimento 78, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 185, 186, 192  
Enzimas 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 24, 34, 206  
Esquistossomose 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170  
Estratégia de Saúde da Família 195, 198, 199, 200, 204  
Euphorbiaceae 90, 91, 100, 101, 102

## **F**

Farmacogenética 40, 103, 105, 107, 110, 115  
Fungos 2, 3, 11, 45, 135, 136, 137, 150, 151, 154

## **H**

Helmintos 159, 160, 164, 167, 170  
Hibridização molecular 135, 136, 138, 139, 140, 145  
Hidrolases 1, 2

## **I**

Idoso 126, 129, 130, 131, 132, 134, 185, 187  
Indicadores de Produção Científica 121  
Inflamação 70, 76, 77, 78, 108

## **M**

Metabólitos Secundários 91  
Microrganismos 9, 52, 53, 54, 75, 76, 102, 138, 139, 142, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155  
Mixomicetos 148, 149, 150, 151, 155

## **O**

Obesidade 64, 65, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 190

## **P**

Parasitose 159, 160, 165  
Parto 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183  
Periodontites 70  
Piperaceae 44, 49  
Pós-Parto 176, 177, 178, 181, 182, 183  
Pré-Natal 176, 177, 178, 179, 182, 183  
Prevenção 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 66, 68, 69, 79, 105, 111, 180, 181, 186, 201, 202

Processo Gestacional 177

Produtos Naturais 90, 91, 100, 102

## **S**

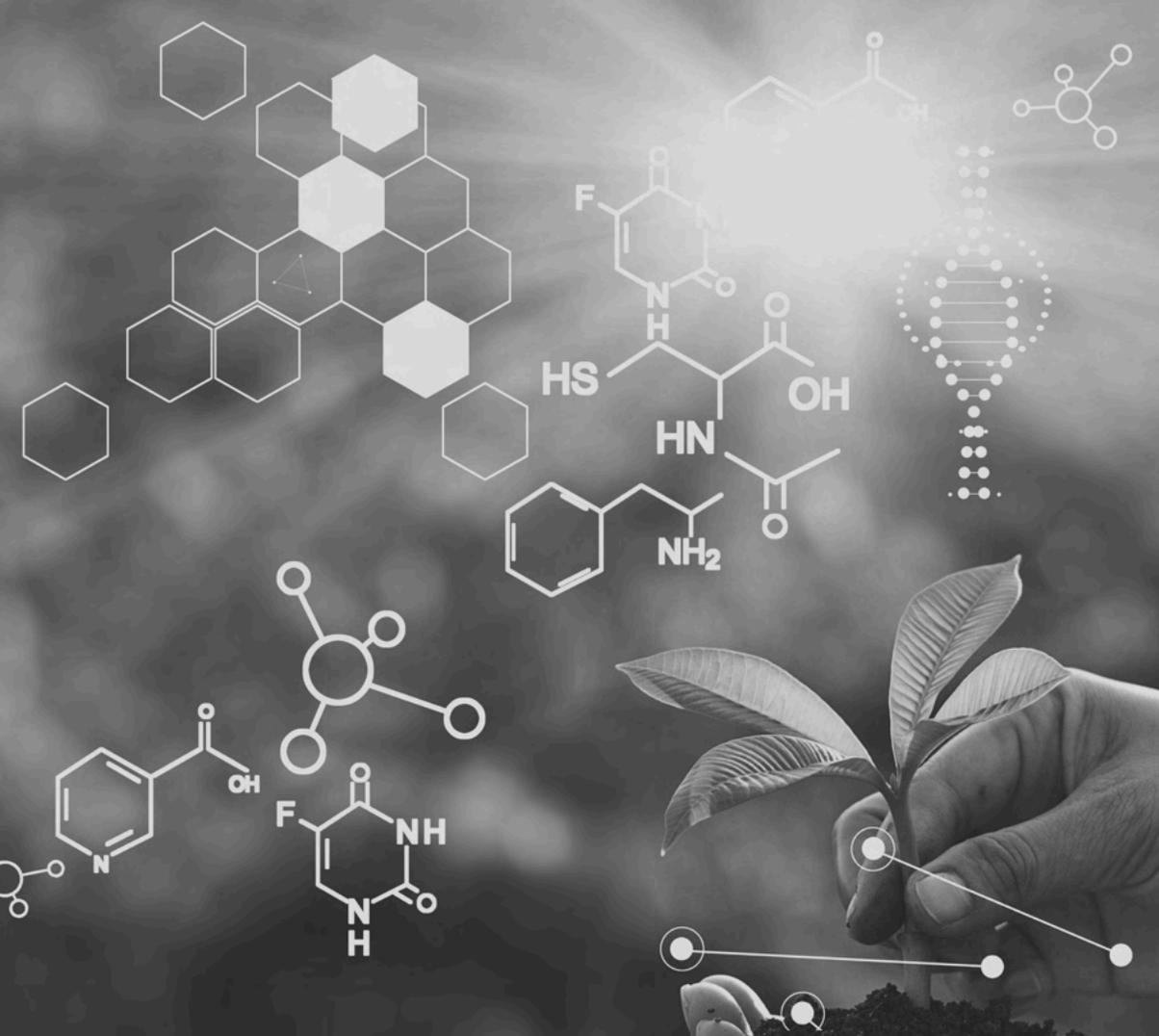
Saneamento básico 159, 166, 167

Síndrome de Rapunzel 171, 172, 173, 175

Sistema Único de Saúde 66, 68, 122, 130, 132, 167, 193, 198, 199, 200, 202, 203

## **T**

Tratamentos Antifúngicos 136



# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021



# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021