



Investigação da Atividade Antifúngica da Desidrozingeronona (DHZ) contra Espécies de *Candida*: *Candida krusei* e *Candida tropicalis*

Yago C. Vasconcelos^{1*}, Wildson M. B. Silva^{1,3}, Roberto L. Albuquerque¹, Igor S. Nepomuceno², Leilson C. Oliveira², Maria J. C. B. Silveira², Erica S. Sousa³, Solange O. Pinheiro⁴.

¹Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA), Curso de Química, Sobral, Ceará, Brasil.

²Universidade Federal do Ceará (UFC), Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza, Ceará, Brasil.

³Universidade Federal do Ceará (UFC), Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGB), Campus Sobral, Sobral, Ceará, Brasil.

⁴Universidade Estadual do Ceará (UECE), Laboratório de Química Inorgânica (LQUIN), Fortaleza, Ceará, Brasil.

*vasconcelosyago223@gmail.com

Palavras-Chave: Produtos Naturais, Química Medicinal, Síntese Orgânica.

Introdução

As infecções fúngicas causadas por leveduras do gênero *Candida* representam um importante problema de saúde pública em escala global, estando associadas a elevadas taxas de morbimortalidade, especialmente em pacientes imunocomprometidos, hospitalizados ou submetidos a procedimentos invasivos (Bongomin *et al.*, 2020). Essas leveduras oportunistas fazem parte da microbiota comensal humana e colonizam diferentes superfícies do organismo, como pele, mucosas e trato gastrointestinal. No entanto, alterações no sistema imunológico ou no equilíbrio da microbiota podem favorecer sua transição para o estado patogênico, resultando em manifestações clínicas que variam desde infecções mucocutâneas superficiais até infecções invasivas graves, como a candidemia (Barros *et al.*, 2020). Diante da crescente incidência dessas infecções e de seu impacto clínico, as espécies do gênero *Candida* constituem um dos principais agentes etiológicos das infecções fúngicas invasivas, representando um desafio significativo para a saúde pública e para a prática clínica, sobretudo em razão das limitações terapêuticas e do aumento da resistência aos antifúngicos (Squitieri *et al.*, 2026).

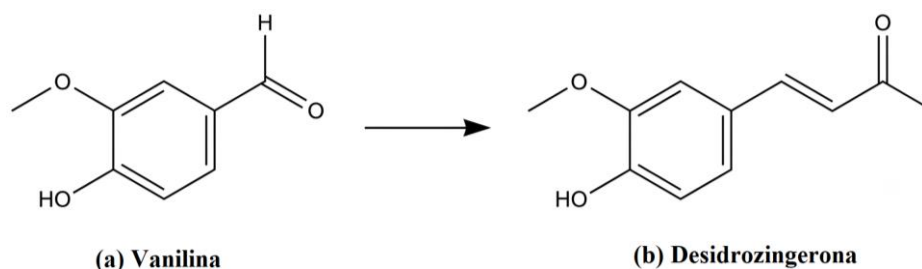
Nas últimas décadas, observou-se um aumento expressivo na incidência de infecções causadas por espécies do gênero *Candida*, sobretudo em pacientes imunocomprometidos e em ambientes hospitalares. Dados epidemiológicos evidenciam a elevação dessas infecções, com prevalência passando de aproximadamente 0,036% em 2020 para 0,072% em 2024, além do aumento da incidência de candidemia de 0,63 para 0,96 casos por 1.000 pacientes-dia entre 2020 e 2022 (Zhao *et al.*, 2026; Pyrpasopoulou *et al.*, 2025). Esse cenário é agravado pelo avanço da resistência aos antifúngicos convencionais, como fluconazol e anfotericina B, decorrente de mecanismos de virulência, entre eles a formação de biofilmes e a superexpressão

de bombas de efluxo das famílias ABC e MFS, que reduzem a eficácia terapêutica e favorecem falhas no tratamento (Kaur; Nobile, 2023; Squitieri et al., 2026).

Diante da escassez de novas classes de antifúngicos comerciais e da toxicidade dos tratamentos existentes, torna-se imperativa a busca por novos compostos bioativos. Nesse contexto, os produtos naturais e seus derivados sintéticos destacam-se como fontes estratégicas para o desenvolvimento de fármacos (Bongomin *et al.*, 2020). A vanilina (4-hidróxi-3-metoxibenzaldeído, Figura 1a), um precursor de origem natural, precursora de derivados bioativos, como a desidrozingerona (DHZ) (4-(4-hidróxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona, Figura 1b), também encontrada no gengibre (*Zingiber officinale*) e considerada um análogo estrutural da curcumina (Yamano et al., 2023).

A desidrozingerona (DHZ) apresenta características estruturais, como grupos fenólicos e cadeias insaturadas, que favorecem sua atividade biológica por meio da interação com componentes celulares microbianos. Essas propriedades permitem interferir em processos essenciais, como a integridade da membrana celular, vias metabólicas e mecanismos de resistência, destacando seu potencial como molécula promissora para o desenvolvimento de novos antifúngicos e de derivados com maior atividade biológica (Nan *et al.*, 2025).

Figura 1 - Representação estrutural da vanilina (a) e do produto sintetizado desidrozingerona (b).



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A DHZ possui um anel aromático conjugado a uma cadeia lateral α , β -insaturada, arquitetura que lhe confere propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, com potencial para inibir o crescimento fúngico e modular mecanismos de resistência (Nan et al., 2025).

Diante desse potencial, este trabalho teve como objetivo geral avaliar a atividade antifúngica da desidrozingerona (DHZ) frente a diferentes espécies do gênero *Candida*. Como objetivos específicos, o estudo contemplou: a síntese da DHZ por meio da reação de condensação aldólica a partir da vanilina; a caracterização estrutural do composto sintetizado por métodos espectroscópicos e analíticos; a avaliação *in vitro* da sua atividade antifúngica frente a cepas de *Candida*; e a comparação da sensibilidade entre as diferentes espécies testadas.



Material e Métodos

A desidrozingerona foi sintetizada a partir de vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, Vetec®, CAS 121-33-5), utilizando-se hidróxido de sódio (NaOH), acetona, ácido clorídrico (HCl, 0,5 mol/L) e água deionizada como reagentes. Inicialmente, foram adicionados a um balão reacional 0,5 g de vanilina, 25 mL de água deionizada, 1,0 g de NaOH e 10 mL de acetona. A mistura reacional foi mantida em sistema fechado, sob agitação manual, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Em seguida, o meio reacional foi vertido em 100 mL de solução de HCl 0,5 mol/L e mantido sob refrigeração por mais 24 horas para promover a precipitação do produto. Os cristais obtidos foram separados por filtração, lavados com água deionizada e secos à temperatura ambiente (Leite Filho et al., 2016).

A caracterização do composto sintetizado foi realizada por espectrofotometria na região do UV-Vis em espectrofotômetro Shimadzu UV-1900i, efetuando-se varreduras de 200 a 500 nm para as soluções de vanilina e desidrozingerona em metanol. Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram obtidos no CENAUREMN/UFC em espectrômetros Bruker Avance DRX-500 e DRX-600 (operando a 500 e 600 MHz para ^1H ; 125 e 150 MHz para ^{13}C), utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente. Os deslocamentos químicos (δ , ppm) foram referenciados pelos picos residuais não deuterados do solvente (δ 7,27 para ^1H e δ 77,0 para ^{13}C). As multiplicidades nos espectros de ^1H -RMN foram indicadas por: s (singlete), sl (singlete largo), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), dt (duplete de triplete), qd (quarteto de duplete), td (triplete de duplete) e m (multiplete).

A atividade antifúngica foi avaliada frente às cepas de *Candida krusei* e *Candida tropicalis*. A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) seguiu o método microbiológico de microdiluição em caldo, em conformidade com a norma M27-A3 do CLSI. Utilizou-se o meio de cultura RPMI 1640 (pH 7,0 $\pm$ 0,1) tamponado com ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico (MOPS, 0,165 mol/L). O inóculo fúngico final ($0,5$ a $2,5 \times 10^3$ UFC/mL) foi distribuído em microplacas com diluições seriadas da DHZ (3,91 a 5000 $\mu\text{g/mL}$). Como controle positivo utilizou-se o fluconazol (0,125 a 64 $\mu\text{g/mL}$) e, como controle negativo, o poço contendo apenas o inóculo e o meio de cultura sem antifúngico. As microplacas foram incubadas por 24 horas a 35 °C (± 2 °C). A CIM foi definida visualmente como a menor concentração capaz de inibir 50% do crescimento fúngico em relação ao controle positivo. Todos os ensaios foram executados em triplicata e os dados foram avaliados por estatística descritiva.

Resultados e Discussão

Síntese e esquema reacional

A desidrozingerona foi obtida por meio de uma reação de condensação aldólica do tipo Claisen-Schmidt entre a vanilina e a acetona em meio básico, seguida de acidificação do meio reacional com solução de HCl 0,5 mol/L, resultando em um rendimento de 80%. Durante a



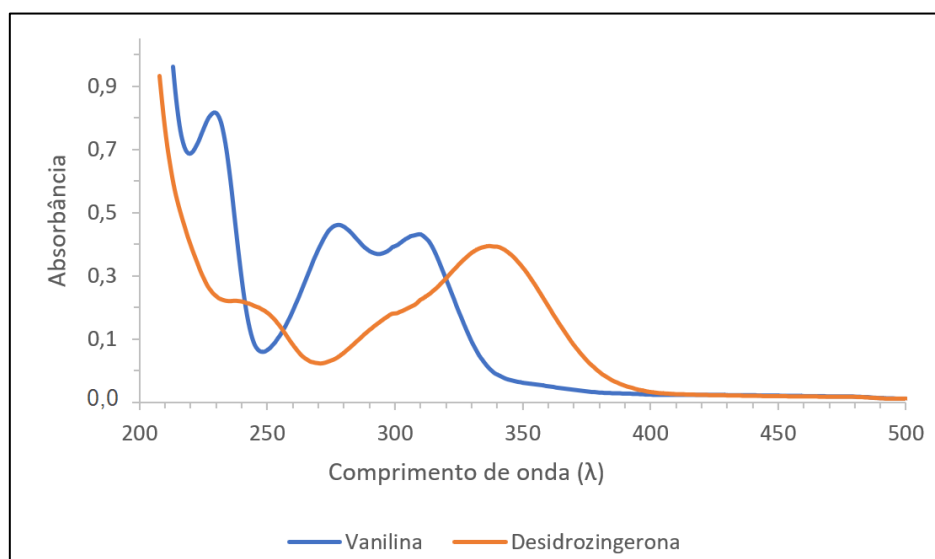
síntese, verificaram-se alterações significativas nas características físico-químicas do material obtido. A vanilina, utilizada como precursor sintético, apresenta-se como um sólido cristalino branco, de odor aromático característico, enquanto a desidrozingerona foi isolada na forma de um sólido amorfo de coloração amarela intensa. A mudança na coloração é atribuída à formação de um sistema π -conjugado estendido, decorrente da introdução da ligação dupla α,β -insaturada conjugada ao anel aromático e ao grupo carbonila, característica estrutural que confirma a formação da enona correspondente (Kumar et al., 2022).

Mecanicamente, o hidróxido de sódio abstrai um hidrogênio α da acetona para gerar o íon enolato, que atua como nucleófilo atacando a carbonila eletrofílica da vanilina. O aduto aldólico intermediário sofre eliminação de água para formar o sistema α,β -insaturado, estabilizado pela conjugação com o anel aromático. Por fim, a adição da solução de HCl reprotona o grupo fenolato formado em meio alcalino, reduzindo a solubilidade do produto na fase aquosa e induzindo a precipitação da DHZ como um sólido amarelo sob refrigeração.

Análises Espectroscópicas

A caracterização por espectrofotometria na região do UV-Vis confirmou a transformação estrutural da vanilina em DHZ (Figura 2). O espectro do precursor vanilina apresentou bandas de absorção características no ultravioleta, com máximos em 229 nm e 310 nm. Por sua vez, a varredura espectral do derivado sintetizado revelou um pronunciado deslocamento batocrômico, deslocando a banda máxima de absorção para 338 nm. Esse deslocamento de energia ($\pi \rightarrow \pi^*$) é uma evidência inequívoca da extensão do sistema conjugado gerado pela introdução da ligação dupla α,β -insaturada acoplada ao anel aromático (Leite Filho et al., 2016).

Figura 2 - Espectro de varredura UV-Vis da vanilina e desidrozingerona em metanol.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).



A confirmação da conectividade e da integridade estrutural da DHZ foi respaldada pela análise de Ressonância Magnética Nuclear (^1H -RMN) e ^{13}C -RMN), O espectro de RMN de ^1H apresentou um singlete em δ 2,38 ppm, atribuído ao grupo metila acetilica ($-\text{COCH}_3$), e outro em δ 3,94 ppm, correspondente ao grupo metoxi ($-\text{OCH}_3$). Os prótons olefínicos H- β e H- α foram observados em δ 6,60 e 7,46 ppm, respectivamente, como dubletos ($J = 16,0$ Hz), confirmando a configuração trans (E) da dupla ligação. Na região aromática, os sinais em δ 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz), 7,06 (d, $J = 1,5$ Hz) e 7,10 ppm (dd, $J = 8,0$ e 1,5 Hz) foram atribuídos aos prótons H-5', H-2' e H-6', respectivamente, sendo consistentes com um anel aromático trissubstituído. O espectro de RMN de ^{13}C apresentou sinais em δ 27,0 ppm e 55,7 ppm, atribuídos aos carbonos do grupo metila acetilica ($-\text{COCH}_3$) e metoxi ($-\text{OCH}_3$), respectivamente. Os carbonos aromáticos foram observados em δ 109,1 (C-2'), 114,5 (C-5'), 123,2 (C-6'), 126,6 (C-1'), 146,6 (C-4') e 148,0 ppm (C-3'), enquanto os carbonos olefínicos apareceram em δ 124,7 (C- β) e 143,4 ppm (C- α). O sinal em δ 198,1 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico da cetona ($\text{C}=\text{O}$), confirmando a presença da função cetona α,β -insaturada na estrutura.

Avaliação da Atividade Antifúngica

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) da desidrozingerona frente às cepas de *Candida krusei* e *Candida tropicalis* foi realizada por meio da técnica de microdiluição em caldo. Para os antifúngicos de controle de referência (fluconazol e anfotericina B), a interpretação dos dados de CIM e a classificação de sensibilidade/resistência fundamentaram-se nas tabelas de pontos de corte do suplemento CLSI M27M44S (CLSI, 2022). Os valores obtidos estão consolidados na Tabela 1.

Tabela 1 - Concentração Inibitória Mínima da desidrozingerona, fluconazol e anfotericina B frente a cepas de *Candida* spp.

Cepa	Desidrozingerona	Fluconazol	Anfotericina B
<i>Candida krusei</i>	256 $\mu\text{g/mL}$	Resistente Intrínseco	1 $\mu\text{g/mL}$
<i>Candida tropicalis</i>	256 $\mu\text{g/mL}$	1 $\mu\text{g/mL}$	0,5 $\mu\text{g/mL}$

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A DHZ demonstrou atividade antifúngica moderada, apresentando valor de CIM igual a 256 $\mu\text{g/mL}$ para ambas as espécies avaliadas. Esse resultado destaca-se principalmente em relação à *C. krusei*, uma levedura oportunista conhecida por sua resistência intrínseca ao fluconazol e pela frequente falha terapêutica associada ao uso de azólicos (Squitieri et al., 2026; Lee et al., 2020). Enquanto os azóis atuam inibindo especificamente a via da 14 α -demetilase do ergosterol e enfrentam limitações por conta de mutações no gene *ERG11* ou super-expressão de bombas de efluxo da família ABC (Lee et al., 2020; Kaur; Nobile, 2023). A capacidade da DHZ em inibir *C. krusei* sugere a atuação por mecanismos alternativos e independentes dessa via tradicional (Lee et al., 2020).



Estruturalmente, a DHZ é um composto fenólico do tipo vaniloide caracterizado por apresentar um anel aromático associado a uma cadeia lateral α,β -insaturada (Lee *et al.*, 2020). A presença desse sistema carbonílico insaturado concede à molécula reatividade como aceptor de Michael, favorecendo a interação covalente com nucleófilos celulares, como grupos tiol de proteínas e enzimas fúngicas essenciais (Lee *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2023). Ademais, a estrutura fenólica da DHZ e de seus derivados correlatos (como a zingerona) está associada à indução de estresse celular, alteração da permeabilidade da membrana fúngica e interferência na síntese de componentes estruturais da célula (Chougule *et al.*, 2025).

Em comparação aos antifúngicos convencionais, a DHZ apresenta a importante propriedade de atuar também na modulação da resistência fúngica. Evidências da literatura demonstram que a DHZ é capaz de reprimir a expressão de genes reguladores dos sistemas de efluxo de drogas, tais como *PDR1*, *PDR3* e *PDR5*, reduzindo a tolerância fúngica (Yamano *et al.*, 2023). Essa natureza de ação multialvo justifica a eficácia observada e reforça o potencial da desidrozingerona como molécula promissora no combate a infecções por *Candida* spp. (Yamano *et al.*, 2023; Chougule *et al.*, 2025).

Conclusões

A rota sintética empregada para a obtenção da desidrozingerona via condensação aldólica, mostrou-se altamente eficiente, reprodutível e de fácil execução. A identidade estrutural e a pureza da DHZ foram devidamente confirmadas pelas análises espectroscópicas de absorção no ultravioleta-visível e de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ^1H e ^{13}C , atestando o êxito das etapas de síntese e isolamento do composto.

No tocante aos ensaios microbiológicos, a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pela técnica de microdiluição em caldo comprovou a atividade antifúngica *in vitro* da DHZ frente às leveduras testadas do gênero *Candida*, apresentando um valor de CIM de 256 $\mu\text{g/mL}$. A capacidade inibitória observada ratifica que a presença da cadeia lateral α,β -insaturada conjugada ao anel aromático confere à molécula propriedades promissoras no combate ao crescimento fúngico.

Dessa forma, os resultados obtidos consolidam a desidrozingerona como um composto de relevante interesse farmacológico, destacando o potencial dos derivados sintéticos da vanilina como protótipos promissores para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos contra infecções causadas por espécies do gênero *Candida*.

Agradecimentos

Agradeço à UVA, aos coautores e ao meu orientador pelo suporte no desenvolvimento deste trabalho, e à FUNCAP pela concessão da bolsa de iniciação científica fundamental para esta pesquisa.



Referências

- BARROS, P. P. et al. Candida biofilms: an update on developmental mechanisms and therapeutic challenges. **Mycopathologia**, v. 185, n. 3, p. 415–424, 2020.
- BONGOMIN, F. et al. Global and multinational prevalence of fungal diseases—estimate precision. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 257, 2020.
- CHOUGULE, S. et al. Zingerone effect against Candida albicans growth and biofilm production. **Journal of Medical Mycology**, 2025
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **M27M44S: Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts**. 3. ed. CLSI supplement M27M44S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
- KAUR, J.; NOBILE, C. J. Antifungal drug-resistance mechanisms in Candida biofilms. **Current Opinion in Microbiology**, 2023.
- KUMAR, V. et al. The Multi-Biological Targeted Role of Dehydrozingerone and its Analogues. **ChemistrySelect**, v. 7, n. 35, e202201938, 2022.
- LEE, Y. et al. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in Candida albicans and beyond. **Chemical Reviews**, 2020.
- LEITE FILHO, C. A. et al. Síntese de derivados da Vanilina e Avaliação como Agentes Fotoprotetores frente à Radiação UVB. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 2057-2071, 2016.
- NAN, X. et al. Scaffold hopping from dehydrozingerone: design, synthesis and antifungal activity of phenoxyltrifluoromethylpyridines. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, 2025.
- PYRPASOPOULOU, A. et al., Trends in candidemia incidence and antifungal resistance in hospitalized patients. **Pathogens**, v. 14, n. 2, 2025
- SQUITIERI, D. et al. Studying Candida biofilms across species: experimental models, structural diversity, and clinical implications. **Pharmaceuticals**, v. 19, n. 1, 2026.
- YAMANO, S. et al. Dehydrozingerone enhances the fungicidal activity of glabridin against Saccharomyces cerevisiae and Candida albicans. **Letters in Applied Microbiology**, v. 76, n. 4, 2023.
- ZHAO, S. et al., Epidemiological trends of invasive fungal infections from 2020 to 2024. **Frontiers in Public Health**, 2026