



ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO 4-(DIMETILAMINO)BENZALDEÍDO FRENTE A CEPAS DE *Candida* spp.

Francisco E. L. Sousa^{1*}, Wildson M. B. Silva¹, Glaydson L. F. Mendonça¹, Yago C. Vasconcelos¹, Érica R. M. Costa², Leilson C. Oliveira², Elaine A. Lima², Solange de O. Pinheiro³

¹*Universidade Estadual Vale do Acaraú, UVA, Sobral, Ceará, Brasil.*

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

³*Universidade Estadual do Ceará (UECE), Laboratório de Química Inorgânica (LQUIN), Fortaleza, Ceará, Brasil*

**endrons@sousa11@gmail.com*

Palavras-Chave: Fungos. Síntese orgânica. Candidemia.

Introdução

Em nível mundial, as enfermidades fúngicas provocadas por leveduras do gênero *Candida* constituem uma grave preocupação sanitária, apresentando expressivos índices de morbidade e mortalidade, com maior gravidade em indivíduos imunossuprimidos, internados ou submetidos a intervenções invasivas (Bongomin et al., 2020). Tais leveduras de caráter oportunista integram habitualmente a microbiota comensal do corpo humano, habitando a pele, as mucosas e o trato gastrointestinal. Contudo, desequilíbrios na imunidade do hospedeiro ou na flora microbiana podem desencadear a transição desses microrganismos para um estado patogênico, originando desde lesões mucocutâneas brandas até quadros invasivos graves, a exemplo da candidemia (Barros et al., 2020). Nesse contexto de avanço nos episódios infecciosos e desdobramentos clínicos complexos, as espécies de *Candida* consolidam-se como um dos principais agentes etiológicos de micoses invasivas, impondo obstáculos expressivos tanto à saúde pública quanto à prática médica, sobretudo pelas alternativas terapêuticas restritas e pelo avanço da resistência fúngica (Squitieri et al., 2026).

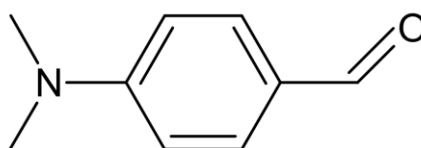
Nas últimas décadas, notou-se um crescimento vertiginoso na ocorrência de infecções associadas a essas leveduras, especialmente entre indivíduos imunocomprometidos e no contexto hospitalar. Indicadores epidemiológicos corroboram essa alta, demonstrando um salto na prevalência de cerca de 0,036% em 2020 para 0,072% em 2024, além de uma elevação na taxa de candidemia de 0,63 para 0,96 casos a cada 1.000 pacientes-dia entre 2020 e 2022 (Zhao et al., 2026; Pyrpasopoulou et al., 2025). Esse quadro torna-se ainda mais crítico diante da perda de eficácia de antifúngicos tradicionais, tais como o fluconazol e a anfotericina B, impulsionada



por fatores de virulência como a formação de biofilmes e a super-expressão de bombas de efluxo pertencentes às famílias ABC e MFS, elementos que minam a resposta terapêutica e elevam os índices de falha no tratamento (Kaur; Nobile, 2023; Squitieri et al., 2026).

Diante da escassez de novas classes de antifúngicos comerciais dos tratamentos existentes, torna-se importante a busca por novos compostos bioativos. Nesse contexto, o 4-(dimetilamino)benzaldeído (Figura 1) (4-DMAD), também conhecido como reagente de Ehrlich, apresenta-se como uma molécula de grande relevância devido a sua estrutura bifuncional, que contém um grupo aldeído (CHO) em posição para a um substituinte dimetilamino [-N(CH₃)₂]. Isso permite a existência de duas formas de ressonância fundamentais: a estrutura benzenoide neutra e a estrutura quinonoide zwitteriônica, com carga negativa no oxigênio e positiva no nitrogênio. Essa configuração confere ao composto alta reatividade, permitindo que ele atue como intermediário versátil em vários processos bioquímicos e sínteses orgânicas (Adegoke, 2011).

Figura 1 – Estrutura do 4-(dimetilamino)benzaldeído.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Estruturalmente, o 4-(dimetilamino)benzaldeído possui a fórmula molecular C₉H₁₁NO e fisicamente a molécula apresenta-se como um pó cristalino branco ou levemente amarelado, com peso molecular de 149,19 g/mol e ponto de fusão em volta de 72 a 75°C, é estável em condições ambientais comuns, embora sensível a luz (Adegoke, 2011). Essa molécula é muito utilizada tradicionalmente como reagente colorimétrico para identificação de indóis, ureia e aminoácidos, o 4-(dimetilamino)benzaldeído também é um intermediário fundamental na produção de corantes e fármacos (Krieger, 2006).

A reatividade do grupo carbonila (-CHO) do 4-(dimetilamino)benzaldeído permite que ele atue como um precursor na formação de bases de Schiff e hidrazonas através de reações de condensação com aminas primárias ou hidrazinas. Essas reações, frequentemente catalisadas por ácidos, resultam na formação de uma ligação imina (-C=N-) que é considerada o centro bioativo de muitos compostos (Singh; Adhikari, 2025; Babaei et al, 2024). A presença desse grupo facilita a formação de pontes de hidrogênio com constituintes ativos dos patógenos, causando perturbação nos processos metabólicos vitais da célula (Hassan et al, 2023). A atividade biológica dos derivados do 4-(dimetilamino)benzaldeído é comprovada por vários estudos, abrangendo propriedades antibacterianas, antifúngicas, anticancerígenas e antioxidantes (Bunu, 2025).



Devido a essa forma de ressonância zwitteriônica, o carbono do grupo aldeído se torna extremamente favorável a ataques pelas aminas primárias livres presentes em aminoácidos, enzimas e paredes celulares fúngicas, formando bases de Schiff. O objetivo deste estudo é avaliar a atividade antifúngica do composto 4-(dimetilamino)benzaldeído isolado frente as linhagens de *Candida* spp. a fim de determinar a sua eficácia como agente inibidor, pois na literatura há deficiência de estudos sobre a ação antifúngica do composto isolado.

Material e Métodos

Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

Para os testes com *Candida* spp. foram utilizadas três cepas, sendo duas cepas controles *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida albicans*. Os microrganismos utilizados pertencem à micoteca do Laboratório de Bioprospecção de Moléculas Antimicrobianas (LABIMAN). Estas foram semeadas em ágar Sabouraud Dextrose e incubadas a 35° C por 24 h. As amostras de 4-(Dimetilamino)benzaldeído foram solubilizadas em dimetilsulfóxido (DMSO) 10%. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi determinada assegurando que a concentração final de DMSO no ensaio fosse inferior a 2,5%.

A técnica de microdiluição em caldo foi executada conforme o protocolo M27-A3 (CLSI, 2008), empregando o meio RPMI 1640 (pH 7,0 ± 0,1), com ajuste de tamponamento utilizando 0,165 M de ácido morfolinopropanosulfônico (MOPS). As amostras foram testadas no intervalo de concentração de 1024 a 2 µg/mL. Os inóculos foram preparados a partir da cultura de 24 h de *Candida* spp., onde procedeu-se à preparação de uma suspensão de células seguindo a escala 0,5 McFarland. Posteriormente, procedeu-se com diluições em meio RPMI 1640 para obter um inóculo final contendo de 0,5 a 2,5 x 10³ UFC/ mL. As placas foram incubadas por 24 h a uma temperatura de 35°C (± 2°C). As avaliações foram realizadas por observação visual. A CIM foi definida como a menor concentração do composto capaz de reduzir em 50% o crescimento do microrganismo em comparação ao controle contendo apenas o meio de cultura e o inóculo padronizado (CLSI, 2008). Os ensaios foram conduzidos em triplicata, e o valor final da CIM foi obtido a partir da média aritmética dos resultados.

Resultados e Discussão

Os ensaios de microdiluição em caldo revelaram que o tratamento com o 4-(dimetilamino)benzaldeído promoveu a inibição do crescimento da *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida albicans*. A eficácia do composto foi determinada pela CIM, onde no 4-(dimetilamino)benzaldeído, observou-se uma variação da CIM de 512 a 1024 µg/mL (Tabela 1). A maior suscetibilidade do composto foi observada na *Candida parapsilosis*, que teve seu crescimento inibido na concentração de 512 µg/mL. Por outro lado, as cepas de *Candida krusei* e *Candida albicans* demonstraram maior tolerância ao composto, exigindo uma concentração de 1024 µg/mL para alcançar o mesmo nível de inibição.



Tabela 1 – Avaliação do efeito antifúngico do 4-DMAB frente a isolados de *Candida* spp.

Cepas ^a	CIM (µg/mL)
	4-DMAB
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	512
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	1024
<i>Candida albicans</i>	1024

^a Cepas de levedura de coleção.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O gênero *Candida* constitui uma preocupação de saúde pública global devido ao aumento da incidência de infecções oportunistas sistêmicas (Vieira; Nascimento, 2017). Embora *C. parapsilosis* seja classicamente descrita como sensível aos triazóis, a epidemiologia atual revela uma inversão desse cenário no sul da Europa, onde em Portugal era constatado nitidamente a total ausência de perfis resistentes reportada no país antes de 2007, contudo na triagem de 2017 a 2024, foram descobertas cepas resistentes ao fluconazol. Dinâmica epidemiológica ainda mais expressiva foi reportada em Madri, Espanha, onde a resistência ao fluconazol escalou de 2,6% em 2019 para 36,6% em 2023 em razão da disseminação de surtos clonais (Papuc, *et al.*, 2015).

A inibição de *Candida krusei* ATCC 6258 e da *Candida albicans* na concentração de 1024 µg/mL pelo composto 4-(dimetilamino)benzaldeído (4-DMAB) se destaca como um resultado de grande relevância clínica, pois o principal desafio terapêutico imposto pela *C. krusei* reside em sua resistência intrínseca e natural ao fluconazol, o que restringe severamente as opções de tratamento convencionais. Tendo em vista que o mecanismo de atividade antifúngica dos azóis é diferente do 4-(dimetilamino)benzaldeído, a posiciona como uma promissora alternativa terapêutica contra a *Candida krusei* (Vieira, 2023).

Conclusões

O presente estudo confirmou a atividade antifúngica do 4-(dimetilamino)benzaldeído frente a diferentes espécies do gênero *Candida*. Esse dado abre caminho para investigações futuras voltadas não apenas à elucidação dos mecanismos de ação moleculares e à otimização estrutural do composto para maior potência, mas especialmente à realização de ensaios de sinergismo em associação com fármacos antifúngicos convencionais. Tais estudos combinados mostram-se promissores para reduzir doses efetivas, minimizar toxicidades e mitigar o surgimento de perfis de resistência microbiana.

Agradecimentos

Agradeço a UVA onde foi realizado a pesquisa, ao meu orientador e aos colaboradores que auxiliaram na realização deste trabalho.

Referências



ADEGOKE, O. A. Analytical, Biochemical and Synthetic Applications of Para-Dimethylaminobenzaldehyde. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, [S. l.], v. 11, n. 2, art. 004, p. 17-29, 2011.

BABAEI, P. *et al.* Molecular docking and in vitro biological studies of a Schiff base ligand as anticancer and antibacterial agents. **Results in Chemistry**, [S. l.], v. 7, 101517, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101517>.

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.; GAGO, S.; OLMO, M.; DENNING, D. W. Global and multinational prevalence of fungal diseases—estimate precision. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 257, 2020.

BUNU, S. J. **Green Synthesis and Biological Evaluation of Schiff Base Derivatives**. 2025. 115 f. Tese (Doutorado em Química Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Benin, Benin City, 2025.

CLSI. **Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts**; Approved Standard NCCLS document M27- A3. Wayne, PA, 2008.

HASSAN, S. S.; HANNA, D. H.; MEDANY, S. S. The double-edged sword of the amoxicillin antibiotic against prostate cancer in nano palladium form and its electrochemical detection of dopamine. **Applied Organometallic Chemistry**, [S. l.], v. 37, n. 4, e7026, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.7026>.

KAUR, J.; NOBILE, C. J. Antifungal drug-resistance mechanisms in Candida biofilms. **Current Opinion in Microbiology**, 2023.

KRIEGER, R. M. **Catalytic Oxidation of 4-Dimethylaminobenzaldehyde by Gold Nanoparticles**. 2006. 104 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Colorado School of Mines, Golden, 2006.

PAPUC, A.-M. *et al.* Phenotypic and genomic characterization of azole resistance in Portuguese *Candida parapsilosis* isolates. **Frontiers in Fungal Biology**, [S. l.], v. 6, art. 1713961, p. 1-12, 10 dec. 2025.

PYRPASOPOULOU, A. *et al.*, Trends in candidemia incidence and antifungal resistance in hospitalized patients. **Pathogens**, v. 14, n. 2, 2025

SINGH, C.; ADHIKARI, D. Roll of Biologically Active Chitosan as a Schiff Base: A Review. **Journal of Advanced Chemical Sciences**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 842-849, 2025. DOI: <https://doi.org/10.30799/jacs.274.25110201>.

SQUITIERI, D. *et al.* Studying Candida biofilms across species: experimental models, structural diversity, and clinical implications. **Pharmaceutics**, v. 19, n. 1, 2026.

VIEIRA, F.; NASCIMENTO, T. do. Resistência a fármacos antifúngicos por *Candida* e abordagem terapêutica. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, [S. l.], v. 9, p. 161-168, 2017.

VIEIRA, J. O. **Fluconazol e anfotericina B frente a *Candida* spp. isoladas de regiões urbanas e preservadas do litoral piauiense**. Orientadora: Tatiane Caroline Daboit. Coorientadora: Belize Rodrigues Leite. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, 2023.

ZHAO, S. *et al.*, Epidemiological trends of invasive fungal infections from 2020 to 2024. **Frontiers in Public Health**, 2026