

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DA HIDRALAZINA E SEUS DERIVADOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Luiz Roberto Torres de Almeida¹;

<http://lattes.cnpq.br/0307577078073316>

Raimundo Luiz Silva Pereira²;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Marina Micaelle Rodrigues³;

<https://orcid.org/0000-0002-0851-9240>

Camila Bezerra Nobre⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2372103952520072>

Carla Mikevely de Sena Bastos⁵;

<https://orcid.org/0000-0003-0319-7569>

Cicera Datiane de Moraes Oliveira-Tintino⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-1316-7064>

Daniel Sampaio Alves⁷;

<https://orcid.org/0009-0003-5307-5049>

Daniely Sampaio Arruda Tavares⁸;

<https://orcid.org/0000-0003-4101-2473>

Dárcio Luiz de Sousa Júnior⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-1539-9267>

Jade Oliveira Brito Peixoto¹⁰;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

Júlio César Silva¹¹;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Leandro Marques Correia¹²;

<https://orcid.org/0000-0002-7832-7316>

Maria Aparecida Santiago da Silva¹³;

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>

Mylene Teles de Lima¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/6496835772307638>

Olivia Caroline Maia de Moura¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/3026050474109876>

Paula Patrícia Marques Cordeiro¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0001-9818-8117>

Priscilla Ramos Freitas¹⁷;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁸;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Vanessa Lima Bezerra¹⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-1082-624X>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira²⁰.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: A hidralazina (HZD) é um fármaco vasodilatador direto, seu mecanismo de ação envolve o relaxamento dos músculos lisos dos vasos sanguíneos, resultando em uma diminuição da pressão arterial (PA) utilizado desde meados do século XX. Além disso, estudos recentes têm sugerido que a HZD, juntamente com seus derivados, possui propriedades farmacológicas além de suas indicações tradicionais, incluindo atividade antimicrobiana. Nesse sentido, o objetivo do trabalho é revisar a literatura existente sobre a atividade antibacteriana da hidralazina e seus derivados, analisando os mecanismos propostos, e a eficácia frente a diversas cepas bacterianas e os desafios associados a esses compostos. Foi realizada uma busca nas bases de dados Google Scholar e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) resultando em 58 estudos. Ao aplicar o critério de inclusão e exclusão, trabalhos publicados entre 2010 a 2024, associados aos seguintes descritores e combinados com operadores booleanos: Hidralazina “AND” Derivados “AND” Antibacteriana “AND” Mecanismo Antibacteriano, foram encontrados 07 estudos que evidenciam o uso do HZD como potencializador medicamentoso. Através da literatura, constata-se que há um efeito sinérgico entre os fármacos promovendo uma eficácia frente a cepas bacterianas. Conclui-se, portanto, que a HZD possui atividade antibacteriana comprovada contra uma variedade de cepas patogênicas. Seus mecanismos de ação, que envolvem a modulação da síntese de proteínas e da parede celular bacteriana, podem representar uma abordagem inovadora no combate a bactérias resistentes.

PALAVRAS-CHAVE: Antibacteriana. Derivados. Hidralazina. Mecanismo antibacteriano.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF HYDRALAZINE AND ITS DERIVATIVES: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Hydralazine (HZD) is a direct vasodilator drug, its mechanism of action involves the relaxation of the smooth muscles of blood vessels, resulting in a decrease in blood pressure (BP) used since the mid-20th century. Furthermore, recent studies have suggested that HZD, together with its derivatives, has pharmacological properties beyond its traditional indications, including antimicrobial activity. In this sense, the objective of this work is to review the existing literature on the antibacterial activity of hydralazine and its derivatives, analyzing the proposed mechanisms, and the efficacy against different bacterial strains and the challenges associated with these compounds. A search was carried out in the Google Scholar and Scientific Electronic Library Online (SCIELO) databases resulting in 58 studies. When applying the inclusion and exclusion criteria, works published between 2010 and 2024, associated with the following descriptors and combined with Boolean operators: Hydralazine “AND” Derivatives “AND” Antibacterial “AND” Antibacterial Mechanism, 07 studies were found that evidence the use of HZD as a drug enhancer. Through the literature, it is found that there is a synergistic effect between the drugs promoting efficacy against bacterial strains. It is therefore concluded that HZD has proven antibacterial activity against a variety of pathogenic strains. Its mechanisms of action, which involve the modulation of protein synthesis and the bacterial cell wall, may represent an innovative approach in combating resistant bacteria.

KEY-WORDS: Antibacterial. Derivatives. Hydralazine. Antibacterial mechanism.

INTRODUÇÃO

A hidralazina (HZD) é um fármaco vasodilatador direto, seu mecanismo de ação envolve o relaxamento dos músculos lisos dos vasos sanguíneos, resultando em uma diminuição da pressão arterial (PA), com isso, é um medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento da hipertensão arterial e é utilizada clinicamente para essa finalidade desde meados do século XX (Zuckerman et al., 2018)

Sua estrutura química consiste em uma molécula de azida que, devido à sua habilidade de relaxar os vasos sanguíneos, tem um papel central no controle da PA. No entanto, estudos recentes têm sugerido que a HZD, juntamente com seus derivados, possui propriedades farmacológicas além de suas indicações tradicionais, incluindo atividade antimicrobiana. Nesse sentido, o crescente problema da resistência bacteriana tem incentivado a busca por novas opções terapêuticas, o que justifica a investigação sobre a eficácia da HZD e seus derivados contra patógenos bacterianos (Nascimento, 2018).

Ainda nessa perspectiva, os antibióticos são compreendidos por sua capacidade de inibir ou de promover a morte de fungos e bactérias (Guimarães *et al.*, 2010), nesse viés, os fungos que no decorrer do tempo podem adquirir resistência a alguma terapia

medicamentosa, uma vez expostos a propriedades farmacológicas de forma natural ou induzida bem como, bactérias multirresistentes como cepas de *Staphylococcus aureus*, podem sucumbir ao potencial ativo da HZD quando associados a outros métodos de antibioticoterapia (Santos *et. al* 2018).

Diversos estudos recentes têm destacado o potencial da hidralazina (HZD) e de seus derivados no combate a patógenos, sugerindo efeitos sinérgicos quando associada a antimicrobianos tradicionais. Considerando esses avanços, esta revisão integrativa foi conduzida de forma sistemática, com o intuito de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis, abordando tanto os resultados obtidos quanto as limitações observadas nos estudos. Além disso, discute-se os desafios atuais e as perspectivas futuras para o uso da hidralazina como agente antimicrobiano.

Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura científica sobre a atividade antibacteriana da hidralazina e seus derivados, explorando os mecanismos de ação propostos, sua eficácia contra diferentes cepas bacterianas e os obstáculos que ainda precisam ser superados para viabilizar sua aplicação clínica nessa nova abordagem terapêutica.

METODOLOGIA

Tipos de estudo

Para o presente trabalho realizou-se uma revisão integrativa. Segundo Sousa *et. al* 2010 a revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

Critérios de elegibilidade e seleção de artigos

O processo de elegibilidade dos dados desse estudo foi realizado em setembro a dezembro de 2024, com pesquisas pautadas no: Google Scholar e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Esse levantamento ocorreu com os seguintes descritores e combinação com operadores booleanos “OR”: Hidralazina “AND” Derivados “AND” Antibacteriana “AND” Mecanismo Antibacteriano.

Foram incluídos nesta pesquisa artigos em língua portuguesa, estudos experimentais que avaliaram a atividade antibacteriana da HZD e seus derivados disponíveis na integra no período entre 2010 e 2024 e estudos associados com o objetivo pesquisado

Os critérios de exclusão foram artigos em língua estrangeira, de revisão e os que não se relacionavam com o objetivo da pesquisa ou não disponíveis na integra.

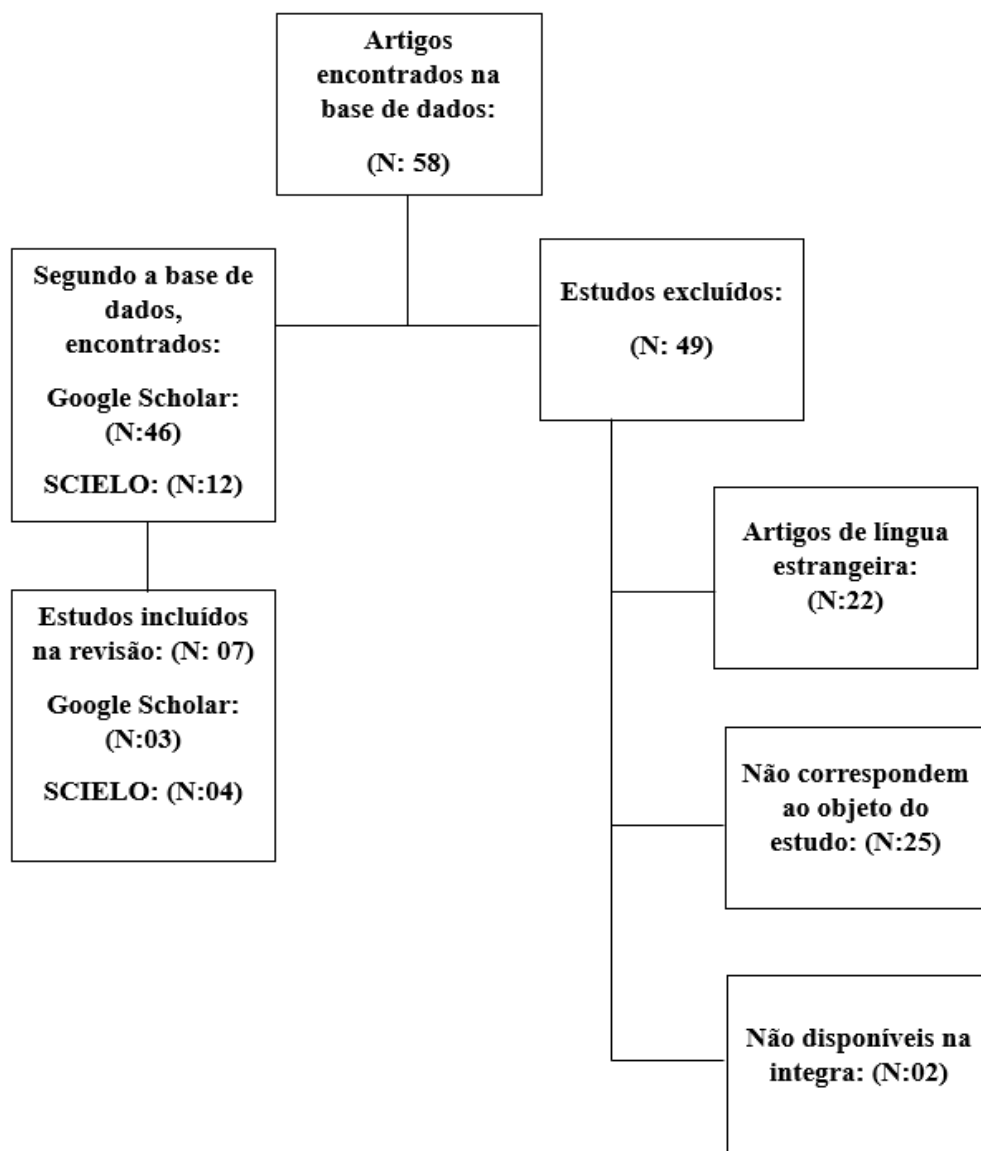
Processo de análise

A análise dos estudos foi qualitativa e quantitativa, com foco nos ensaios laboratoriais que avaliaram a atividade antibacteriana, como testes de diluição em ágar, diâmetro de inibição e métodos de ensaio de microdiluição.

RESULTADOS

Foram realizadas as buscas de artigos nas bases de dados supracitadas que atendiam ao critério de elegibilidade. Apesar de uma gama de amostral de artigos encontrados com um ou dois dos descritores, apenas 07 artigos se adequaram ao presente estudo.

Figura 01. Fluxograma representando a seleção dos estudos que foram incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Os quadros seguintes apresentam de maneira sucinta, as posições dos autores e suas obras literárias sobre o tema abordado.

Quadro 01. Caracterização dos estudos, segundo autor/ano, título da obra, tipo de estudo, objetivo e conclusão.

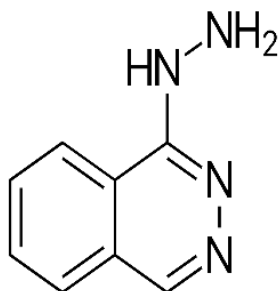
Autor (es)/ano	Título da obra	Tipo de estudo	Objetivos	Conclusão
Francisca Bruna Stefany Aires do Nascimento/2018.	Avaliação da atividade antifúngica da hidralazina, seu efeito sinérgico com itraconazol e mecanismo de ação sobre cepas de <i>Candida</i> spp. resistentes ao fluconazol.	Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Microbiologia Médica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em microbiologia médica.	O objetivo desse estudo foi avaliar a atividade antifúngica da hidralazina sozinha e em combinação com fluconazol ou itraconazol sobre isolados clínicos de <i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> e <i>C. parapsilosis</i> resistentes ao fluconazol.	Observou-se redução de viabilidade celular, aumento na despolarização mitocondrial, produção de EROS, externalização da fosfatidilserina e danos ao DNA. A HID apresentou atividade antifúngica sobre biofilme formado de <i>C. albicans</i> em concentrações superiores ao CIM. Em conclusão, a HID mostrou potencial antifúngico frente as cepas de <i>Candida</i> spp. testadas.
Laura Ciribelli Borges Domingue/2021.	Avaliação da produção de antioxidantes e inibidores de acetilcolinesterase por fungos filamentosos.	Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciência de Alimentos.	avaliar a produção de metabólitos antioxidantes e inibidores de acetilcolinesterase por fungos filamentosos, bem como avaliar alterações na biossíntese decorrentes da utilização de moduladores epigenéticos no meio de cultura.	HID e AZA aumentaram a produção de metabólitos com propriedade antioxidante e com atividade inibitória de acetilcolinesterase e AZA (200 µM) aumentou a produção de ácido linoleico em caldo batata dextrose. A capacidade antioxidante e atividade inibitória da acetilcolinesterase foram relatadas pela primeira vez para a espécie <i>P. tanzanicum</i> .
Marília oliveira de almeida/2014.	Avaliação do efeito de moduladores epienergéticos na biossíntese de produtos naturais em fungos.	Tese de doutorado apresentado ao programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas em 02/07/2014.	Avaliar o efeito de moduladores epienergéticos na biossíntese de produtos naturais em fungos.	Os resultados mostram que a adição de moduladores químicos que atuam em mecanismos epienergéticos promovem mudanças no perfil de metabólitos secundários.

Danillo Menezes dos Santos/2021.	Efeito da hidralazina na sobrevida, na resposta inflamatória e no estresse oxidativo em modelo animal de sepse.	Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.	avaliar a capacidade da hidralazina (HDZ) em mitigar a mortalidade, a resposta inflamatória e o estresse oxidativo induzida pela sepse, e investigar seus possíveis mecanismos de ações.	A administração com HDZ mitigou amplamente os efeitos da sepse ao melhorar as respostas inflamatórias e antioxidantes por meio da via PI3K/Akt. Esses achados fornecem fortes evidências de que o HDZ pode ser uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da sepse.
Beatriz de Frias Leite/2022.	foiN-Acilhidrazonas como Inibidoras das Enzimas Mieloperoxidase e Acetilcolinesterase com Potencial para o Tratamento da Doença de Alzheimer.	Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Multidisciplinar UFRJ - Macaé, como requisito para obtenção do título de farmacêutico.	avaliar novos análogos de compostos acilhidrazônicos derivados da isoniazida na busca de inibidores multialvo candidatos a protótipos potencialmente úteis no tratamento da DA.	Os derivados acilhidrazônicos estudados se mostraram capazes de atuar nos alvos pretendidos, podendo ter suas atividades otimizadas. Mostrando que as acilhidrazonas, e também hidrazidas, podem ser fontes de derivados com atividade multialvo inibidores de AChE e MPO, com potencial para o tratamento da DA
Denise Oliveira Guimarães, Luciano da Silva Momesso e Mônica Tallarico Pupo/2010.	Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.	Revisão integrativa.	descrever a contribuição dos produtos naturais microbianos para o desenvolvimento das principais classes de antibióticos, os mecanismos de ação dos antibióticos atuais.	A ampla biodiversidade existente no mundo combinada às diversas técnicas citadas neste trabalho indica que novos compostos antibióticos podem ser descobertos através da pesquisa com micro-organismos ou outras fontes naturais.
Zuckerman et al./2018	Eventos adversos associados à hidralazina: um relatório de dois casos de vasculite associada ao ANCA induzida por hidralazina.	Relato de caso.	Descrever dois pacientes (com idade entre 57 e 87 anos) que apresentaram lesão renal aguda grave (LRA), proteinúria e hematúria.	A hidralazina pode causar IRA grave, resultando em DRC ou óbito. Dado este perfil de eventos adversos extremamente desfavorável e a disponibilidade generalizada de agentes anti-hipertensivos alternativos, o uso de hidralazina deve ser considerado com muita parcimônia.

DISCUSSÃO

Propriedades da Hidralazina: estrutura Química e Farmacologia

A hidralazina é um composto que possui uma estrutura química baseada em uma cadeia de átomos de carbono, hidrogênio e nitrogênio. Ela atua como vasodilatador, relaxando a musculatura lisa dos vasos sanguíneos e reduzindo a resistência periférica, o que a torna eficaz no tratamento de hipertensão.



Derivados de Hidralazina

Vários derivados da hidralazina foram sintetizados para melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos adversos. Dentre eles, destacam-se a hidralazina-N-óxido e hidralazina-4-carboxilato, que têm sido estudados por sua atividade antibacteriana potencial. Essas modificações estruturais visam aumentar a solubilidade ou a potência antimicrobiana dos compostos.

Atividade Antibacteriana da HZD e seus Derivados: Mecanismos Propostos de Ação Antibacteriana

- A HZD e seus derivados exercem efeitos antibacterianos através de diversos mecanismos, incluindo:
- Inibição da síntese de parede celular podendo interferir na formação de peptidoglicano, essencial para a parede celular bacteriana.
- Alteração na permeabilidade da membrana bacteriana resultando na alteração da estrutura lipídica da membrana bacteriana, facilitando a entrada de íons e inibindo a função celular.
- Inibição da síntese proteica, sugerido por estudos que a HZD interfere na tradução proteica bacteriana, bloqueando a função de ribossomos.

Diversos estudos experimentais demonstraram que a hidralazina (HZD) e seus derivados apresentam atividade significativa contra várias cepas bacterianas, incluindo *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Ensaios laboratoriais indicaram que a hidralazina-N-óxido possui efeito antimicrobiano

comparável ao da penicilina, destacando-se ainda pelo espectro de ação mais amplo, com eficácia contra bactérias multirresistentes. Ademais, segundo Danillo Menezes dos Santos (2021), em um modelo de sepse induzida em ratos, a administração de HZD promoveu melhora significativa nos parâmetros clínicos dos animais, sugerindo seu potencial terapêutico.

Embora a atividade antimicrobiana da HZD e de seus derivados seja promissora, ela ainda se mostra inferior à observada em antibióticos de amplo espectro, como as cefalosporinas e os aminoglicosídeos. No entanto, seu destaque reside no potencial uso em infecções relacionadas à resistência bacteriana, o que reforça a importância de pesquisas adicionais para melhor compreender seus mecanismos de ação e ampliar suas aplicações clínicas.

Apesar dos resultados promissores, existem desafios associados ao uso de HZD como antibiótico. A resistência bacteriana a derivados de HZD pode ocorrer, além de efeitos adversos, como hipotensão e reações alérgicas em doses altas, que necessitam ser monitorados cuidadosamente, uma vez que também são medicamentos vasodilatadores segundo Zuckerman et al.(2018).

A revisão da literatura demonstra que a hidralazina (HZD) e seus derivados apresentam atividade antibacteriana significativa, especialmente frente a cepas resistentes. Esses achados ressaltam o potencial desses compostos como agentes terapêuticos no combate a infecções bacterianas. Entretanto, a escassez de ensaios clínicos robustos ainda representa uma limitação importante para a aplicação direta desses agentes na prática médica.

Apesar dos avanços, persistem desafios como a toxicidade e a emergência de resistência bacteriana. No entanto, estratégias de modificação estrutural da HZD visando aumentar a especificidade e reduzir os efeitos adversos mostram-se promissoras. Esses esforços podem viabilizar, no futuro, a consolidação da HZD e seus derivados como alternativas eficazes no arsenal antimicrobiano.

CONCLUSÃO

A hidralazina possui atividade antibacteriana comprovada contra uma variedade de cepas patogênicas. Seus mecanismos de ação, que envolvem a modulação da síntese de proteínas e da parede celular bacteriana, podem representar uma abordagem inovadora no combate a bactérias resistentes, além do mais, os estudos analisados evidenciam que a HZD associada a outros fármacos mostrou um efeito sinérgico. Embora ainda falem mais estudos clínicos, os resultados experimentais indicam que esses compostos podem ser opções terapêuticas interessantes, especialmente para infecções resistentes a antibióticos convencionais. Nesse sentido, cabe investigar a relação entre a estrutura química dos derivados da HZD e sua atividade antibacteriana e realizar mais ensaios clínicos em

humanos para validar a segurança e eficácia dos compostos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Marília Oliveira de. **Avaliação do efeito de moduladores epigenéticos na biossíntese de produtos naturais em fungos**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

Beatriz de Frias Leite. **N-Acilhidrazonas como inibidoras das Enzimas Mieloperoxidase e**

DOMINGUETE, Laura Ciribelli Borges et al. Avaliação da produção de antioxidantes e inibidores de acetilcolinesterase por fungos filamentosos. 2021.

LEITE, Beatriz de Frias. N-Acilhidrazonas como inibidoras das enzimas mieloperoxidase e acetilcolinesterase com potencial para o tratamento da Doença de Alzheimer. **Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia)–Instituto de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, 2023.**

NASCIMENTO, Francisca Bruna Stefany Aires do. Avaliação da atividade antifúngica da hidralazina, seu efeito sinérgico com itraconazol e mecanismo de ação sobre cepas de Candida spp. resistentes ao fluconazol. 2018. Guimarães et al. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Rev Quim. Nova**, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010.

NASCIMENTO, Francisca Bruna Stefany Aires do. Avaliação da atividade antifúngica da hidralazina, seu efeito sinérgico com itraconazol e mecanismo de ação sobre cepas de Candida spp. resistentes ao fluconazol. 2018.

SANTOS, Danilo Menezes dos. Efeito da hidralazina na sobrevivência, na resposta inflamatória e no estresse oxidativo em modelo animal de sepse. 2021.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Raquel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 102-106, 2010.

ZUCKERMAN, Roman et al. Eventos adversos associados à hidralazina: um relatório de dois casos de vasculite associada à ANCA causada por hidralazina. **Revista Brasileira de Nefrologia**, v. 40, p. 193-197, 2018.