

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

GABRIELA MOLLER

A EVOLUÇÃO DOS AGENTES ANTIFÚNGICOS ATÉ A ATUALIDADE

RIBEIRÃO PRETO

2022

GABRIELA MOLLER

A EVOLUÇÃO DOS AGENTES ANTIFÚNGICOS ATÉ A ATUALIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto para a obtenção da graduação no curso de Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr. Mônica Tallarico Pupo.

Trabalho aprovado pela Comissão de Graduação da FCFRP/USP.

RIBEIRÃO PRETO

2022

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESTE QUE CITADA A FONTE.

FOLHA DE APROVAÇÃO

AGRADECIMENTOS

O encerramento de um ciclo sempre nos traz reflexões sobre como passamos cada momento e os aprendizados que levaremos. Deste ciclo levo comigo a maturidade que desenvolvi, a sabedoria que adquiri e as amizades que construí. Com isso, gostaria de agradecer primeiramente a minha família por me proporcionar a oportunidade de viver esse ciclo, o meu grupo de amigos por me ajudar a vivenciar essa fase com leveza e alegria, principalmente a república onde morei nos últimos meses da universidade, que teve grande influência no desenvolvimento de algumas competências interpessoais. Por fim, gostaria de agradecer aos meus professores, da universidade, do ensino médio e fundamental, que tiveram grande influência no que me tornei profissionalmente e pessoalmente.

RESUMO

Nesses últimos anos houve um aumento na incidência de infecções fúngicas, principalmente pelos casos crescentes de pacientes imunossuprimidos. As infecções fúngicas invasivas (IFIs) causam aproximadamente um milhão e meio de mortes por ano, contudo, há um número limitado de agentes antifúngicos disponíveis para uso clínico, atuando em três principais alvos: ergosterol na membrana celular; inibição da enzima β -1,3-glucano sintase; e DNA/RNA fúngico. Nos últimos 22 anos, apenas duas classes de antifúngicos foram aprovadas para o uso clínico, ambas derivados semi-sintéticos de produtos naturais microbianos, as equinocandinas e um triterpeno (ibrexafungerp), os quais possuem mecanismos de ação semelhantes. Com isso, nota-se que o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos vem ocorrendo de forma lenta, não acompanhando o aumento de resistência aos antifúngicos já disponíveis, sendo imprescindível a continuação da pesquisa de novos fármacos. Contudo, há diversas novas classes em desenvolvimento clínico, a maioria em estágio avançado.

ABSTRACT

In recent years there has been an increase in the incidence of fungal infections, mainly due to the increasing cases of immunosuppressed patients. Invasive fungal infections (IFIs) cause approximately one and a half million deaths per year, however, there are a limited number of antifungal agents available for clinical use, acting on three main targets: ergosterol in the cell membrane; inhibition of the β -1,3-glucan synthase enzyme; and fungal DNA/RNA. In the last 22 years, only two classes of antifungals have been approved for use, both semisynthetic derivatives of microbial natural products, the echinocandins and one triterpene (ibrexafungerp), which have similar mechanisms of action. With this, it is noted that the development of new antifungal agents has been emerging slowly, not keeping up with the increase in resistance to antifungals already available, making it essential to continue the search for new drugs. However, there are several new classes in clinical development, most of them at an advanced stage.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Linha do tempo dos principais agentes antifúngicos aprovados para uso clínico. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	9
Figura 2 - Estruturas químicas do colesterol e ergosterol, com modificações estruturais destacadas em vermelho. (Fonte: elaborado por Mônica T. Pupo)	10
Figura 3 - Alvo dos principais agentes antifúngicos disponíveis, com a membrana celular fúngica representada em lilás e a parede celular representada em cinza. 1) Formação de esteróis tóxicos a partir da inibição da biossíntese do ergosterol. (Fonte: adaptado (CAMPOY; ADRIO, 2017) – elaborado por Gabriela Moller).....	11
Figura 4 - Esquema do mecanismo de ação proposto para os agentes antifúngicos poliênicos. A) Anfotericina B (roxo) ligada à uma molécula de micosamina (rosa). B) Ergosterol. C) Modelo da formação do poro na membrana. (Fonte: adaptado (ANDERSON et al., 2014) – elaborado por Gabriela Moller)	12
Figura 5 - Estrutura de anfotericina B evidenciando a molécula de micosamina (roxo) ligada ao anel principal. (Fonte: elaborada por Gabriela Moller)	12
Figura 6 - Anéis heterocíclicos aromáticos presentes na classe dos azóis, imidazol e triazol. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	13
Figura 7 - Membrana fúngica com D) conversão do lanosterol em ergosterol; E) ação dos azóis na inibição da conversão do ergosterol, gerando acúmulo de intermediários da biossíntese de ergosterol, levando à formação incorreta da membrana e, conseqüentemente, ao mal funcionamento (Fonte: adaptado (GARCIA-RUBIO; MONTEIRO; MELLADO, 2020) – elaborado por Gabriela Moller)	14
Figura 8 - Estruturas dos imidazóis: miconazol; clotrimazol; cetoconazol. O anel heterocíclico aromático de imidazol de cada estrutura está destacado em laranja (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	15
Figura 9 - Estrutura dos triazóis: fluconazol e itraconazol. Anel de triazol de cada estrutura destacado em laranja. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	16
Figura 10 - Estrutura de itraconazol com a porção lipofílica circulada em vermelho. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	17
Figura 11 - Estrutura dos triazóis: voriconazol e posaconazol. Anel de triazol de cada estrutura destacado em laranja. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	18

Figura 12 - Estruturas de fluconazol e de voriconazol evidenciando a substituição do anel triazólico (circulado em rosa) do fluconazol por uma pirimidina fluorada (circulado em roxo) e adição de um grupo α -metílico (azul) no voriconazol. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller).....	19
Figura 13 - Estrutura de Flucitosina. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	20
Figura 14 - Mecanismo de ação e metabolização celular de flucitosina. Está evidenciado na imagem o nome dos genes das seguintes enzimas: 5-FU: 5-fluorouracil; 5-FUMP: monofosfato de 5-fluorouridina; 5-FUTP: trifosfato de 5-fluorouridina; 5FdUMP: monofosfato de 5-fluoro desoxirribouridina. (Fonte: adaptado (VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012) – elaborado por Gabriela Moller).....	20
Figura 15 - Estruturas da naftifina e da terbinafina. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	21
Figura 16 - Estrutura da pneumocandina e da equinocandina com as regiões lipofílicas destacadas de rosa e as regiões peptídicas destacadas de roxo. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller).....	22
Figura 17 - Estruturas de caspofungina, de anidulafungina e de micagungina. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller).....	24
Figura 18 - Estruturas de enfumafungina e de ibrexafungerp, com as alterações das cadeias laterais destacadas em roxo e rosa. (Fonte: Gabriela Moller).....	25
Figura 19 - Estrutura de VT-1129. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	26
Figura 20 - Estrutura de VT-1598. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	27
Figura 21 - Estrutura de VT-1161. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	27
Figura 22 - Estrutura de CD101. (Fonte: elaborada por Gabriela Moller).....	28
Figura 23 - Estrutura de F901318. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller).....	29
Figura 24 - Estrutura de ASP2397. (Fonte: elaborado por Mônica T. Pupo)	29
Figura 25 - Estrutura da AX001. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	30
Figura 26 - Estrutura da nikkomicina Z. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	31
Figura 27 - Estrutura do MGCD290. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)	31

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. CLASSES DE ANTIFÚNGICOS.....	9
2.1 POLIENOS.....	11
2.1.1 Anfotericina B	12
2.2 AZÓIS	13
2.2.1 Imidazóis	14
2.2.2 Triazóis	16
2.3 ANTIMETABÓLITO: FLUCITOSINA	19
2.4 ALILAMINAS	21
2.5 EQUINOCANDINAS.....	22
2.6 TRITERPENOS – IBREXAFUNGERP.....	24
3. NOVOS AGENTES ANTIFÚNGICOS EM DESENVOLVIMENTO	25
3.1 TETRAZÓIS	26
3.2 CD101 (REZAFUNGINA)	27
3.3 F901318 (OROTOMÍDEO).....	28
3.4 ASP2397 (VL-2397).....	29
3.5 AX001	30
3.6 NIKKOMICINA Z	30
3.7 MGCD290	31
4. CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

A literatura disponível sobre a diversidade de fungos aponta a existência de aproximadamente 200 mil espécies já conhecidas, dos quais, 400 destas são responsáveis por causar doenças em animais, sendo que menos ainda podem causar infecções em seres humanos (BRUNTON, LAURENCE L.; CHABNER, BRUCE A.; KNOLLMANN, 2012). Contudo, em razão do aumento de pacientes imunossuprimidos, as infecções fúngicas vem se tornando cada vez mais comuns em nossa sociedade (VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012).

Dentre as doenças causadas por fungos, há as infecções fúngicas invasivas (IFIs) que necessitam um maior cuidado no tratamento, por possuírem uma alta taxa de mortalidade, mesmo que sejam de menor incidência que as infecções superficiais (BROWN et al., 2012). As IFIs provocam aproximadamente um milhão e meio de mortes por ano no mundo (CAMPOY; ADRIO, 2017), sendo as espécies pertencentes aos gêneros *Candida* e *Aspergillus* responsáveis por mais de 90% dessas mortes (SHAFIEI et al., 2020).

Os fungos possuem diversos alvos em potencial para uma ação terapêutica que também são encontrados em humanos, aumentando o risco de toxicidade, uma vez que os fungos são eucarióticos (CAMPOY; ADRIO, 2017), dificultando o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos seletivos. Isso corrobora ao fato de quando comparamos com a quantidade de medicamentos antibacterianos, percebe-se que há um número muito menor de fármacos antifúngicos.

Havia no mercado, até 2021, cinco classes antifúngicas em uso clínico: polienos, azóis, alilaminas, análogos de pirimidina e equinocandinas. O desenvolvimento de fármacos antifúngicos ocorre de maneira lenta em comparação aos outros medicamentos, demonstrado na figura 1, entre os anos 2000 à 2015 somente as equinocandinas foram aprovadas como nova classe de agente antifúngico (BEATTIE; KRYSAN, 2020; BEN-AMI; KONTOYIANNIS, 2021). Recentemente, em 2021, foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) o primeiro derivado semi-sintético de um triterpeno de fungo, o Ibrexafungerp, possuindo um mecanismo de ação semelhante às equinocandinas com uma estrutura distinta (QUINDÓS et al., 2022).

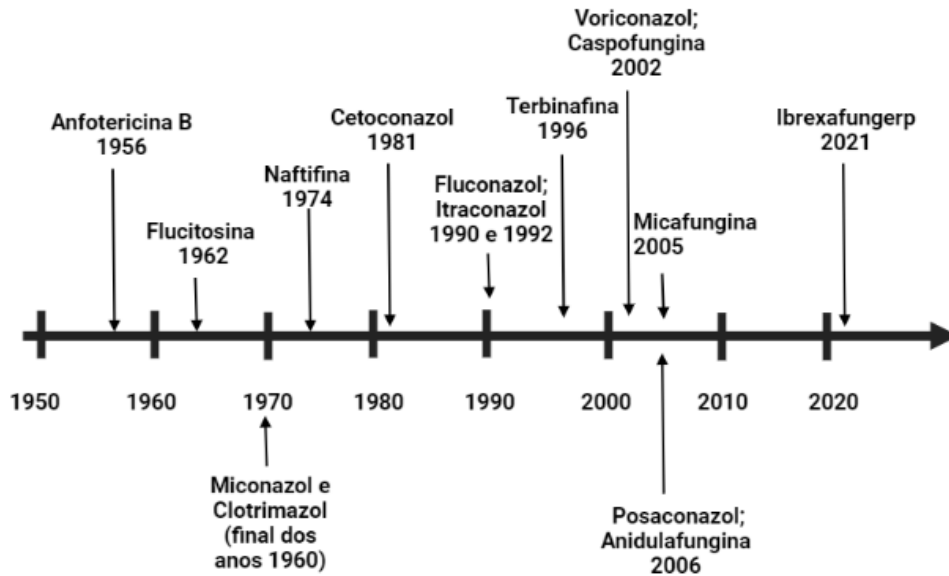


Figura 1 - Linha do tempo dos principais agentes antifúngicos aprovados para uso clínico. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

No entanto, com o aumento do aparecimento de cepas resistentes a praticamente todos os agentes antifúngicos disponíveis clinicamente, principalmente pelo uso generalizado dos medicamentos antifúngicos, torna-se imprescindível o desenvolvimento de novos fármacos, que tenham mecanismos de ação efetivo contra novas cepas (ANDERSON et al., 2014; CAMPOY; ADRIO, 2017).

2. CLASSES DE ANTIFÚNGICOS

As células fúngicas apresentam parede celular, diferindo, por essa razão, das de mamífero. Além disso, é observada a presença de diferentes esteróis entre as membranas celulares de mamíferos e fungos, colesterol e ergosterol respectivamente, sendo essa diferença de estruturas químicas norteadora dos estudos entre eles.

Os esteróis contribuem para funções celulares importantes, como a fluidez, além da integridade da membrana plasmática, sendo fundamentais para o funcionamento de várias enzimas presentes na membrana celular. (CAMPOY; ADRIO, 2017; LEMKE, THOMAS L.; WILLIAMS, DAVID A.; ROCHE, VICTORIA F.; ZITO, 2008).

Apesar de apresentarem estruturas semelhantes, o ergosterol e o colesterol diferem nas suas cadeias laterais ligadas na posição 17 e no anel B, conforme a figura 2. Pode-se perceber, quando avaliado a conformação da estrutura química, que o

ergosterol tem seus anéis mais planos por possuir uma ligação dupla adicional no anel B, quando comparada ao colesterol. Essa diferença entre os esteróis de membrana de mamíferos e fungos tem um impacto relevante, pois permite uma maior seletividade para a maioria dos fármacos antifúngicos disponíveis no mercado (LEMKE, THOMAS L.; WILLIAMS, DAVID A.; ROCHE, VICTORIA F.; ZITO, 2008).

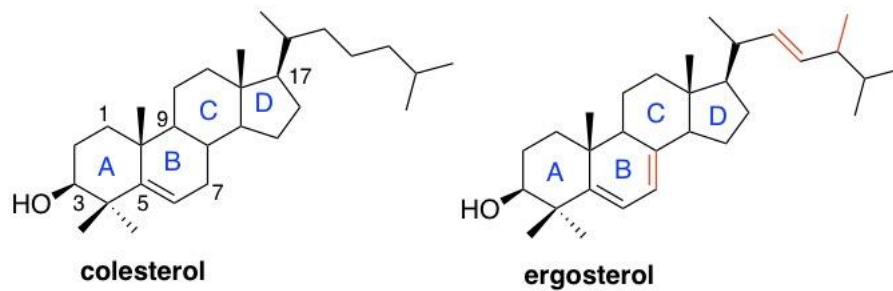


Figura 2 - Estruturas químicas do colesterol e ergosterol, com modificações estruturais destacadas em vermelho. (Fonte: elaborado por Mônica T. Pupo)

Atualmente, os agentes antifúngicos usados clinicamente atuam em três principais alvos, descritos de forma esquemática na figura 3: 1) ergosterol na membrana celular, ligando-se a ele ou inibindo sua síntese; 2) inibição da enzima β -1,3-glucano sintase, inibindo a biossíntese da parede celular do fungo; 3) DNA/RNA fúngico, inibindo a síntese do DNA fúngico (GARCIA-RUBIO; MONTEIRO; MELLADO, 2020; PATIL; MAJUMDAR, 2017; WIEDERHOLD, 2018).

Nesse sentido é possível relacionar a esses três alvos, as seis classes de agentes antifúngicos usados no tratamento clínico das infecções fúngicas invasivas: polienos, azóis, equinocandinas, análogos de pirimidina e, recentemente, o ibrexafungerp. Tais fármacos são administrados por via oral, tópica ou intravenosa. Os polienos, os azóis e as equinocandinas são eficazes em monoterapia (BEATTIE; KRYSAN, 2020; PATTERSON, 2005). Há também as alilaminas, contudo sua administração ocorre apenas para o tratamento de infecções dermatofitias superficiais (CAMPOY; ADRIO, 2017). O ibrexafungerp, por sua vez, se tornou o primeiro representante da mais nova classe de agentes antifúngicos, triterpeno, sendo aprovado inicialmente para tratamento de candidíase vulvovaginal (BROWN; STONE; COUGHLAN, 2022).

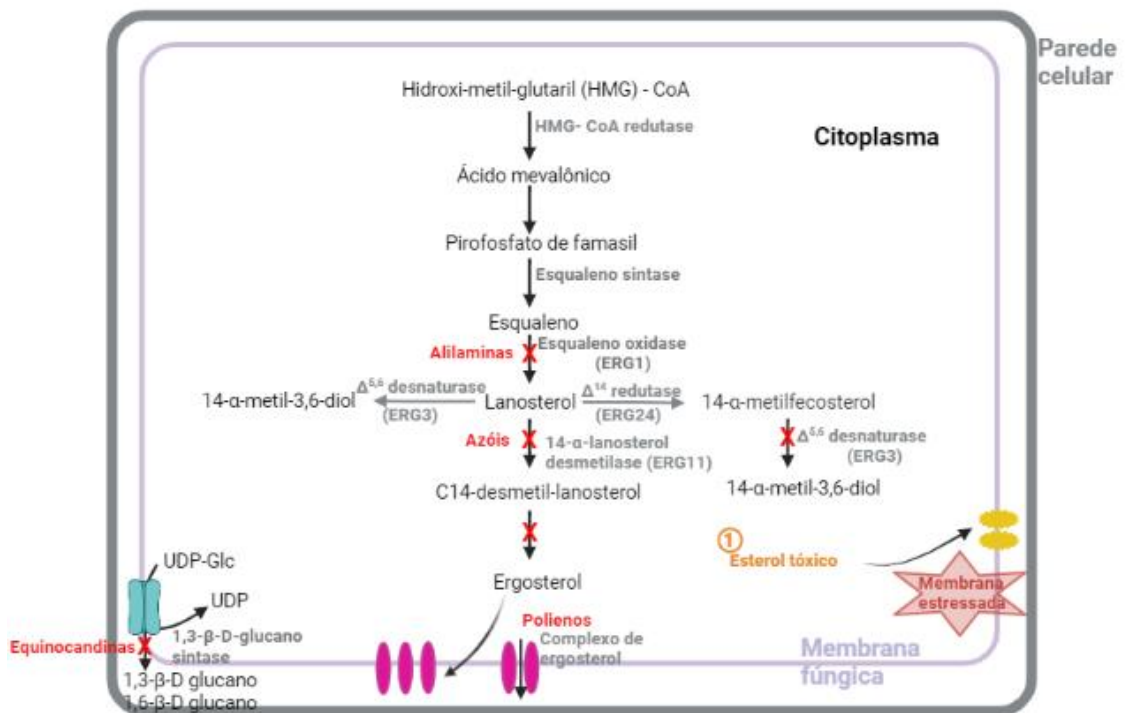


Figura 3 - Alvo dos principais agentes antifúngicos disponíveis, com a membrana celular fúngica representada em lilás e a parede celular representada em cinza. 1) Formação de esteróis tóxicos a partir da inibição da biossíntese do ergosterol. (Fonte: adaptado (CAMPOY; ADRIO, 2017) – elaborado por Gabriela Moller)

2.1 POLIENOS

Os agentes poliênicos são macrolídeos naturais produzidos por bactérias gram-positivas (*Streptomyces* spp.). Apresentam em sua estrutura um anel macrolactônico insaturado de 20 ou 40 carbonos ligado a um sacarídeo de micosamina, possuindo regiões lipofílicas e hidrofílicas (VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012).

A região lipofílica favorece a ligação aos esteróis da membrana, já a região hidrofílica tem na sua composição diversos resíduos de hidroxilas, que se alinham criando um poro hidrofílico na membrana, que contém o ergosterol. Com isso, irá ocorrer a despolarização e a facilitação da permeabilidade da membrana e, conseqüentemente, a morte do fungo, evidenciada de forma esquemática na figura 4 (VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012; WANG et al., 2020)

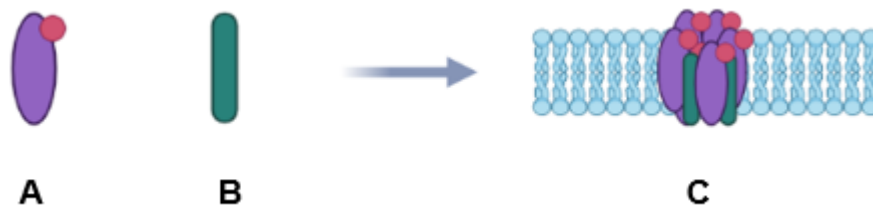


Figura 4 - Esquema do mecanismo de ação proposto para os agentes antifúngicos poliênicos. A) Anfotericina B (roxo) ligada à uma molécula de micosamina (rosa). B) Ergosterol. C) Modelo da formação do poro na membrana. (Fonte: adaptado (ANDERSON et al., 2014) – elaborado por Gabriela Moller)

2.1.1 Anfotericina B

Descoberta em 1956, a Anfotericina B pertencente à classe dos polienos, do qual representou um avanço significativo na terapia antifúngica. Sua estrutura é composta por sete ligações duplas conjugadas, apresentando geometria *trans* e uma unidade de micosamina ligada ao anel principal, sendo caracterizada como um macrolídeo heptaênico (BRUNTON, LAURENCE L.; CHABNER, BRUCE A.; KNOLLMANN, 2012).

A anfotericina B (figura 5) é a única da classe que pode ser usada sistemicamente e, por apresentar um maior número de ligações duplas conjugadas, é um antifúngico mais potente. Até o presente momento, a anfotericina B é considerada como a principal forma de tratamento para diversas infecções fúngicas sistêmicas, apesar da sua administração intravenosa e de sua toxicidade, por apresentar espectro de ação amplo e propriedades fungicidas (ANDERSON et al., 2014; HOWARD et al., 2020; SANTO, 2006).

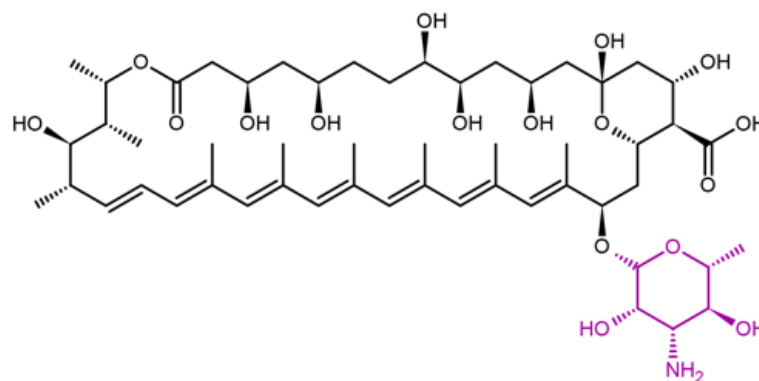


Figura 5 - Estrutura de anfotericina B evidenciando a molécula de micosamina (roxo) ligada ao anel principal. (Fonte: elaborada por Gabriela Moller)

Há disponível no mercado diversas formulações de anfotericina B, dentre elas: C-AMB (anfotericina B convencional); ABCD (suspensão coloidal de anfotericina B); L-AMB (anfotericina B lipossomal) e ABLC (complexo lipídico de anfotericina B), contudo, esta última parou de ser produzida nos Estados Unidos (HADDAD et al., 2022).

As formulações mais recentes de anfotericina B, como L-AMB por exemplo, diminuiram bastante a toxicidade desse fármaco em humanos, uma vez que as interações do fármaco com as células de mamíferos reduziram, enquanto a atividade antifúngica foi preservada (WANG et al., 2021).

2.2 AZÓIS

Os agentes azólicos tem amplo uso clínico, no qual há a inibição da síntese do ergosterol (BROMLEY et al., 2016). Tal classe é composta por dois grupos, que contém anéis heterocíclicos do tipo imidazol e triazol, e essa classificação é dada pela diferença do número de átomos de nitrogênios presentes em seu anel heteroaromático. Os imidazóis apresentam dois nitrogênios e os triazóis três, ilustrados na figura 6 (BROMLEY et al., 2016; GARCIA-RUBIO; MONTEIRO; MELLADO, 2020).

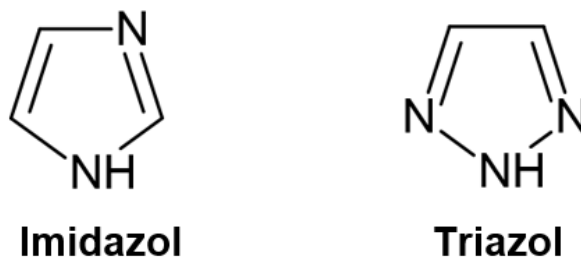


Figura 6 - Anéis heterocíclicos aromáticos presentes na classe dos azóis, imidazol e triazol. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

Os azóis atuam inibindo a enzima 14- α -lanosterol desmetilase, que pertence à família CYP51 do citocromo P450 e é codificada pelo gene ERG11. Essa enzima participa da síntese do ergosterol ao converter lanosterol em ergosterol, demonstrado de forma esquemática na figura 7 (GARCIA-RUBIO; MONTEIRO; MELLADO, 2020;

SANTO, 2006). A 14- α -lanosterol desmetilase apresenta uma unidade de protoporfirina de ferro em seu sítio ativo, catalisando a remoção do grupo metílico presente na posição C-14 do lanosterol. A inibição dessa enzima, por meio da ligação dos azóis ao ferro da porfirina, causa um acúmulo de esteróis tóxicos na membrana plasmática dos fungos, que ainda apresentam um grupo metil na posição 14- α , levando a uma alteração na fluidez da membrana e aumentando sua permeabilidade, inibindo, desta maneira, o crescimento, bem como replicação fúngica (CAMPOY; ADRIO, 2017; JOSEPH-HORNE et al., 1995; KELLY et al., 1995).

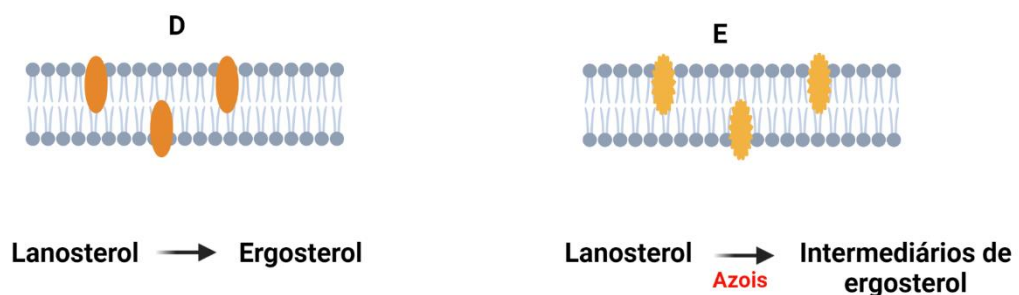
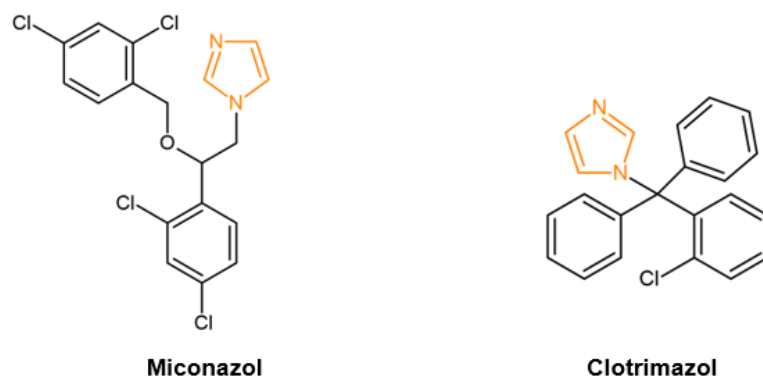
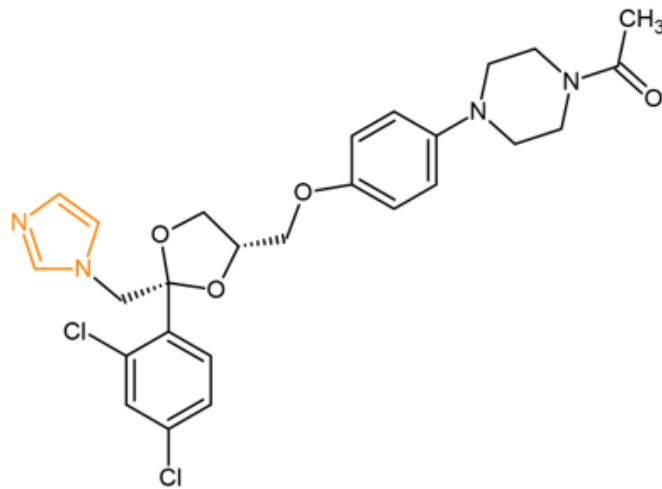


Figura 7 - Membrana fúngica com D) conversão do lanosterol em ergosterol; E) ação dos azóis na inibição da conversão do ergosterol, gerando acúmulo de intermediários da biossíntese de ergosterol, levando à formação incorreta da membrana e, conseqüentemente, ao mal funcionamento (Fonte: adaptado (GARCIA-RUBIO; MONTEIRO; MELLADO, 2020) – elaborado por Gabriela Moller)

2.2.1 Imidazóis

Os três principais representantes da classe dos imidazóis são o miconazol, o clotrimazol e o cetoconazol, ilustrados na figura 8 (CAMPOY; ADRIO, 2017; GARCIA-RUBIO; MONTEIRO; MELLADO, 2020).





Cetoconazol

Figura 8 - Estruturas dos imidazóis: miconazol; clotrimazol; cetoconazol. O anel heterocíclico aromático de imidazol de cada estrutura está destacado em laranja (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

Os imidazóis apresentam um anel heterocíclico aromático de diazol com átomos não adjacentes de nitrogênio e foram os primeiros da classe dos azóis a serem desenvolvidos, mas foram substituídos pelos triazóis por apresentarem alta toxicidade, interações medicamentosas e graves efeitos colaterais (CAMPESTRE et al., 2017; CAMPOY; ADRIO, 2017).

No final dos anos de 1960 o clotrimazol e o miconazol se tornaram disponíveis no uso clínico, entretanto, apresentaram elevada toxicidade quando administrados pela via oral, sendo reservados apenas para aplicação por via tópica (VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012).

O cetoconazol, teve sua aprovação para o uso clínico pelo FDA em 1981, com a finalidade para o tratamento de infecções sistêmicas ocasionadas por leveduras, naquele momento, uma vez que apresentava um amplo espectro de ação contra diversos fungos dimórficos e leveduras (SANTO, 2006; VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012). Por ser um forte inibidor da enzima humana CYP3A4, apresenta diversas interações com outros fármacos (SHAFIEI et al., 2020), além de apresentar graves efeitos colaterais como hepatotoxicidade (VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012).

2.2.2 Triazóis

Este grupo surgiu através da substituição do anel imidazólico por um triazólico nas estruturas azólicas (SHAFIEI et al., 2020). Os triazóis de primeira geração, como fluconazol e itraconazol, ilustrados na figura 9, apresentam um maior espectro no que tange seus mecanismos de ação gerando uma maior segurança em seu uso comparativamente aos imidazóis (CAMPOY; ADRIO, 2017; SHAFIEI et al., 2020), além de apresentarem uma maior seletividade com a enzima CYP fúngica em relação com a dos mamíferos (PARDASANI, 2000).

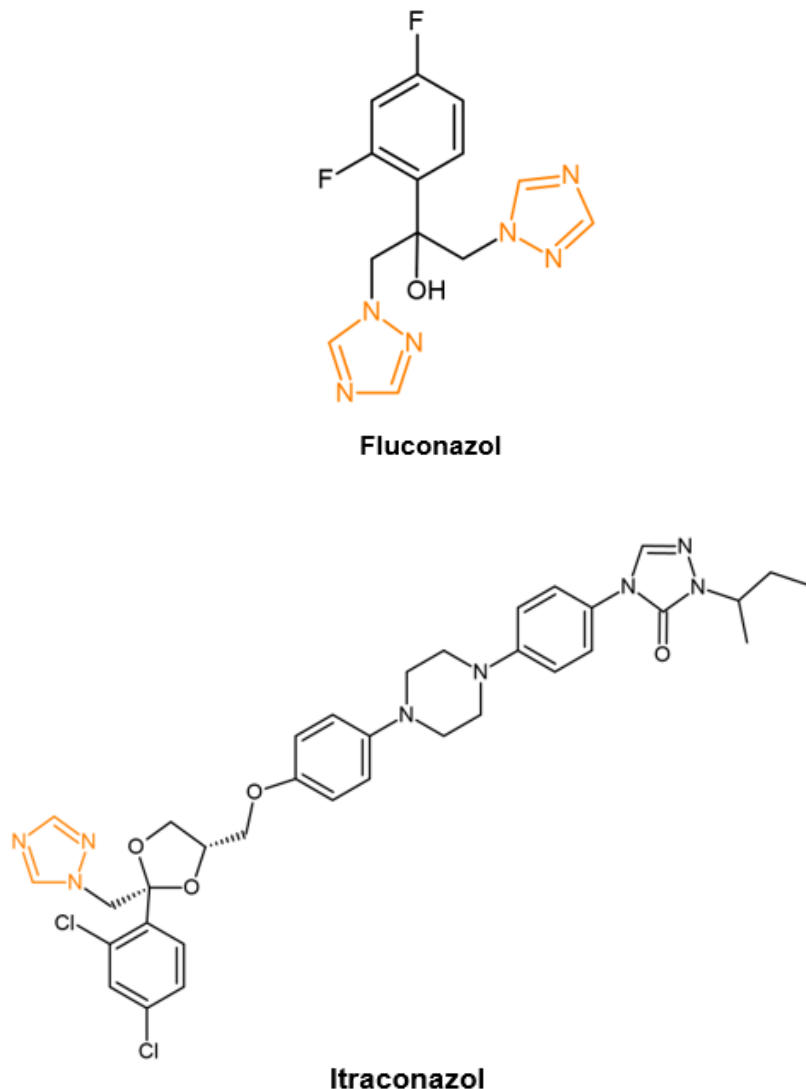


Figura 9 - Estrutura dos triazóis: fluconazol e itraconazol. Anel de triazol de cada estrutura destacado em laranja. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

O fluconazol, aprovado no início de 1990 pelo FDA, possui uma maior solubilidade em água, o que possibilita uma melhor biodisponibilidade quando administrado pela via oral, diferente dos outros azóis (DASTGHAIB; AZIZZADEH; JAFARI, 2005), além de apresentar a mesma biodisponibilidade quando administrado pela via intravenosa (MAERTENS, 2004). É considerado o medicamento de escolha para o tratamento de infecções superficiais e invasivas por *Candida* spp., sendo fungistático contra esta espécie (CHARLIER et al., 2006). Apesar de ser um inibidor forte da enzima CYP2C9 humana, apresenta menos interações medicamentosas que o cetoconazol (CHARLIER et al., 2006; MAERTENS, 2004).

O itraconazol, aprovado em 1992 pelo FDA como um antifúngico de amplo espectro de ação (MAERTENS, 2004), é o primeiro biodisponível oralmente contra *Aspergillus* spp. (DENNING; HOPE, 2010). O itraconazol se assemelha ao cetoconazol por apresentar uma maior porção lipofílica e pouca biodisponibilidade, evidenciado na figura 10, (SHAFIEI et al., 2020) e, ao contrário do fluconazol, o itraconazol é um fármaco altamente lipofílico (BELLMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017). O itraconazol é metabolizado pela enzima CYP3A4 no fígado, o que gera metabólitos, incluindo o hidroxitraconazol, farmacologicamente ativo (DOLTON; MCLACHLAN, 2014; LASS-FLÖRL, 2011).

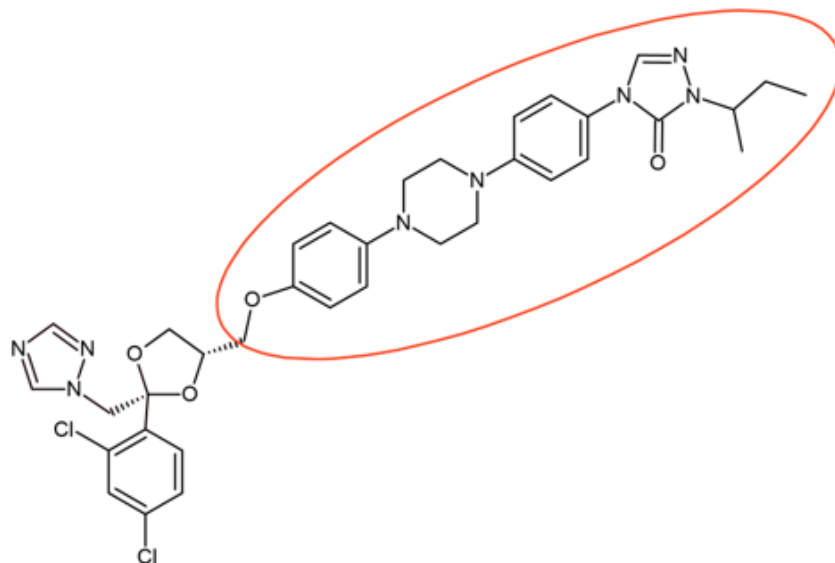


Figura 10 - Estrutura de itraconazol com a porção lipofílica circulado em vermelho. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

Embora os triazóis de primeira geração tenham melhor espectro de ação comparados aos imidazóis, ainda apresentavam algumas limitações clínicas por serem ineficazes contra alguns patógenos emergentes como *Scedosporium* e *Fusarium*, apresentando também um aumento na resistência aos azóis (MAERTENS, 2004; VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012). Por essa razão, foram desenvolvidos triazóis de segunda geração, como o voriconazol e o posaconazol, ilustrados na figura 11 (CAMPOY; ADRIO, 2017).

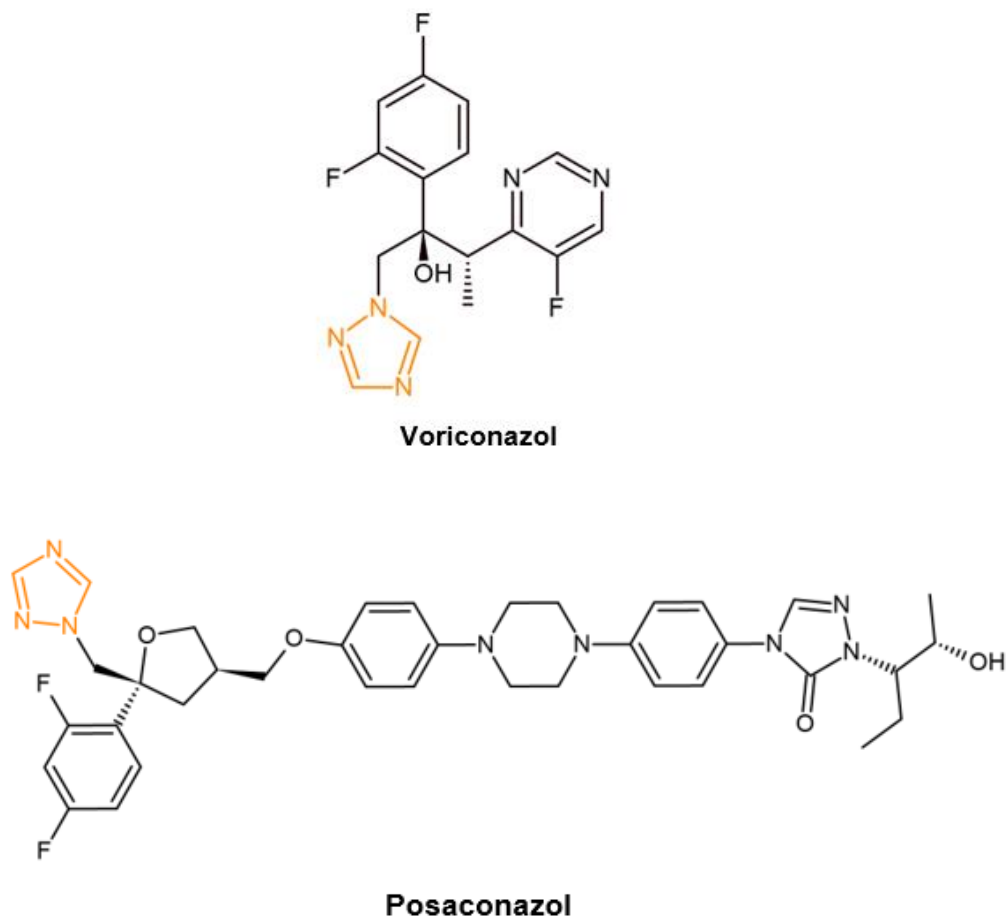


Figura 11 - Estrutura dos triazóis: voriconazol e posaconazol. Anel de triazol de cada estrutura destacado em laranja. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

O voriconazol, aprovado pelo FDA em 2002, apresenta uma estrutura semelhante à do fluconazol, tendo seu espectro de ação mais abrangente. É um agente fungicida em especial para o tratamento de pacientes com aspergilose invasiva (MOUAS et al., 2005; PATTERSON, 2011). Estruturalmente há a substituição de um

dos anéis triazólicos por uma pirimidina fluorada e a adição de um grupo α -metílico, ilustrado na figura 12 (SANTO, 2006).

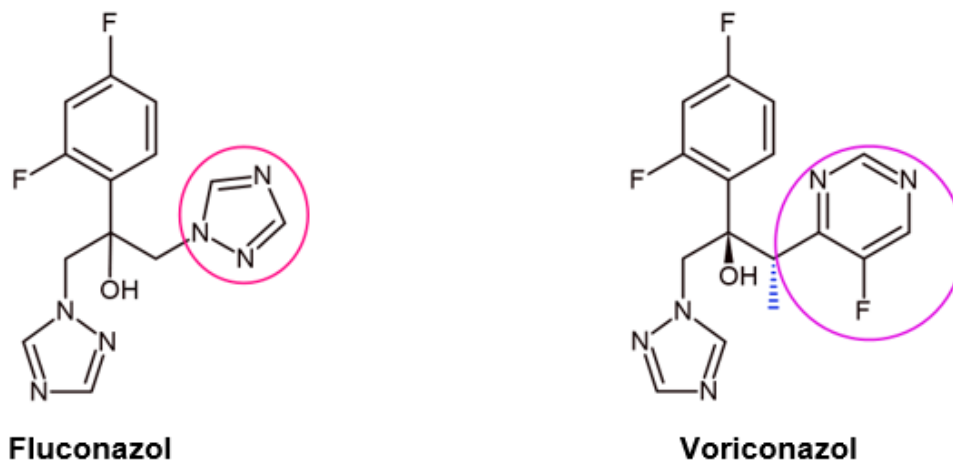


Figura 12 - Estruturas de fluconazol e de voriconazol evidenciando a substituição do anel triazólico (circulado em rosa) do fluconazol por uma pirimidina fluorada (circulado em roxo) e adição de um grupo α -metílico (azul) no voriconazol. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

O posaconazol possui um amplo espectro de ação *in vitro* contra diversos patógenos fúngicos, incluindo *Aspergillus* spp., *Candida* spp. e zigomicetos, sendo aprovado pelo FDA para a profilaxia de IFIs causadas por *Candida* e *Aspergillus* em pacientes de alto risco (WEI et al., 2020). A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) também aprovou o posaconazol para o tratamento de aspergilose invasiva em pacientes intolerantes aos outros azóis e a anfotericina B (WEI et al., 2020). Há três formulações que estão disponível para este triazol: suspensão oral (aprovado em 2006 pelo FDA), comprimido de liberação retardada (aprovado em 2013 pelo FDA) e formulação intravenosa (aprovado em 2014 pelo FDA) (COPLEY et al., 2020).

2.3 ANTIMETABÓLITO: FLUCITOSINA

A Flucitosina (5-fluorocitosina; 5-FC), ilustrada na figura 13, é um análogo fluorado de citosina (derivado de pirimidina), um dos agentes antifúngicos mais antigos, sendo sintetizada inicialmente como agente antitumoral em 1957, porém não se mostrou eficaz contra tumores (TE DORSTHORST et al., 2005; VERMES; GUCHELAAR; DANKERT, 2000).

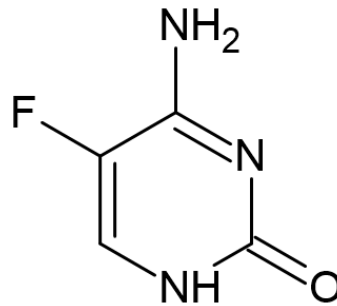


Figura 13 - Estrutura de Flucitosina. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

Posteriormente, em 1968, foi aprovada para o tratamento de candidíase humana e criptococose (KUNKA et al., 2015). O mecanismo de ação e metabolização celular da flucitosina, descrito na figura 14, ocorre através da conversão da 5-FC, nas células fúngicas, em 5-fluotouracil (5-FU), forma ativa, pela citosina desaminase, e em seguida convertida em trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). No RNA fúngico ocorrerá a incorporação de FUTP, causando sua codificação incorreta, inibindo a síntese do DNA e conseqüentemente inibindo a síntese de proteínas das células fúngicas (BELLMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017; BERGER; RESTAINO; WHITE, 2017).

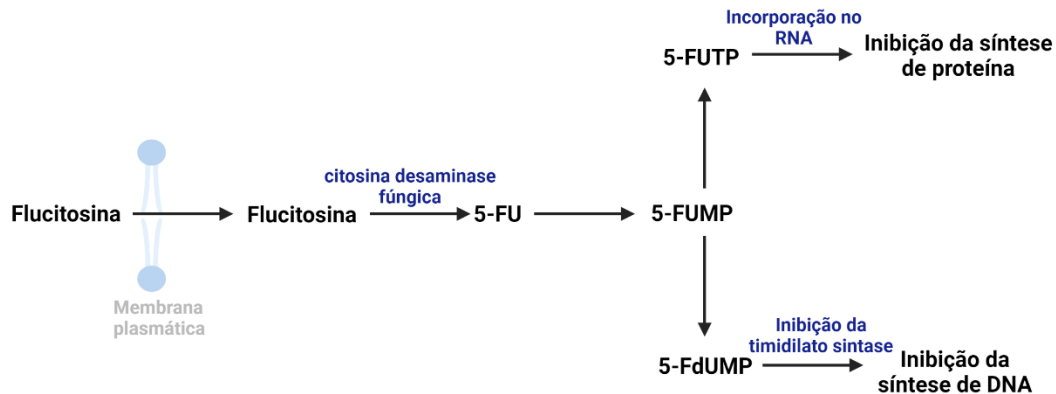


Figura 14 - Mecanismo de ação e metabolização celular de flucitosina. Está evidenciado na imagem o nome dos genes das seguintes enzimas: 5-FU: 5-fluorouracil; 5-FUMP: monofosfato de 5-fluorouridina; 5-FUTP: trifosfato de 5-fluorouridina; 5FdUMP: monofosfato de 5-fluoro desoxirribouridina. (Fonte: adaptado (VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012) – elaborado por Gabriela Moller)

Esse agente antifúngico apresenta um espectro de ação bem estreito e surgimento de resistência à ele, por essa razão é usado em monoterapia raras as vezes, geralmente utilizado em associação com a anfotericina B para tratar micoses (TE DORSTHORST et al., 2005).

2.4 ALILAMINAS

As alilaminas são compostos sintéticos, representadas pela naftifina e pela terbinafina, ilustradas na figura 15 (ISHIDA; DE MORAIS BARROSO, 2020). Atuam inibindo a enzima esqualeno epoxidase, responsável pela etapa de epoxidação do esqualeno levando à inibição da biossíntese do ergosterol. Com isso, ocorrerá um acúmulo na concentração tóxica de esqualeno, causando uma deficiência do ergosterol, tendo um efeito fungicida ou fungistático (RYDER, 1992).

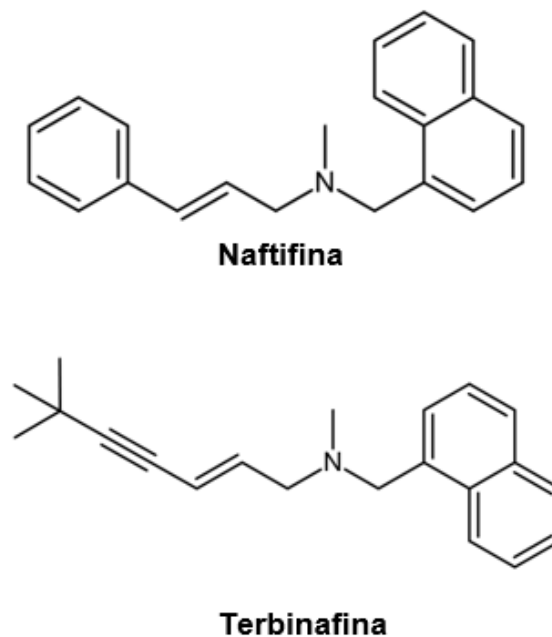


Figura 15 - Estruturas da naftifina e da terbinafina. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

A naftifina, descoberta em 1974, foi a primeira representante dessa classe (MÜHLBACHER, 1991). Esse fármaco é considerado fungicida para dermatófitos e bolores, como *Candida parapsolosis* e *Trichophyton mentagrofita*, e fungistática para leveduras, como *Candida albicans* (GUSLIAKOVA et al., 2021; MÜHLBACHER, 1991). A terbinafina, por sua vez, é um análogo da naftifina e foi aprovado pela primeira vez na década de 1990, nos EUA e no Reino Unido, para o tratamento de onicomicose (GUERRA et al., 2012). Assim como a naftifina, a terbinafina é fungicida contra dermatófitos e fungos dimórficos e fungistático para leveduras (RYDER, 1992).

2.5 EQUINOCANDINAS

As equinocandinas, uma das mais recentes classes de antifúngicos, apresentam um mecanismo de ação diferente das outras classes disponíveis, tendo como alvo a parede celular fúngica (WAGNER et al., 2006). Foram identificadas pela primeira vez em 1974 como produtos de fermentação, demonstrando atividade antifúngica contra *Pneumocystis*, sendo chamadas de pneumocandinas, ilustrada na figura 16. A partir desse precursor, foram desenvolvidos análogos semi-sintéticos, a caspofungina, a micafungina e a anidulafungina (figura 17), aprovadas em 2001, 2005 e 2006 pelo FDA, respectivamente (PATIL; MAJUMDAR, 2017; WAGNER et al., 2006).

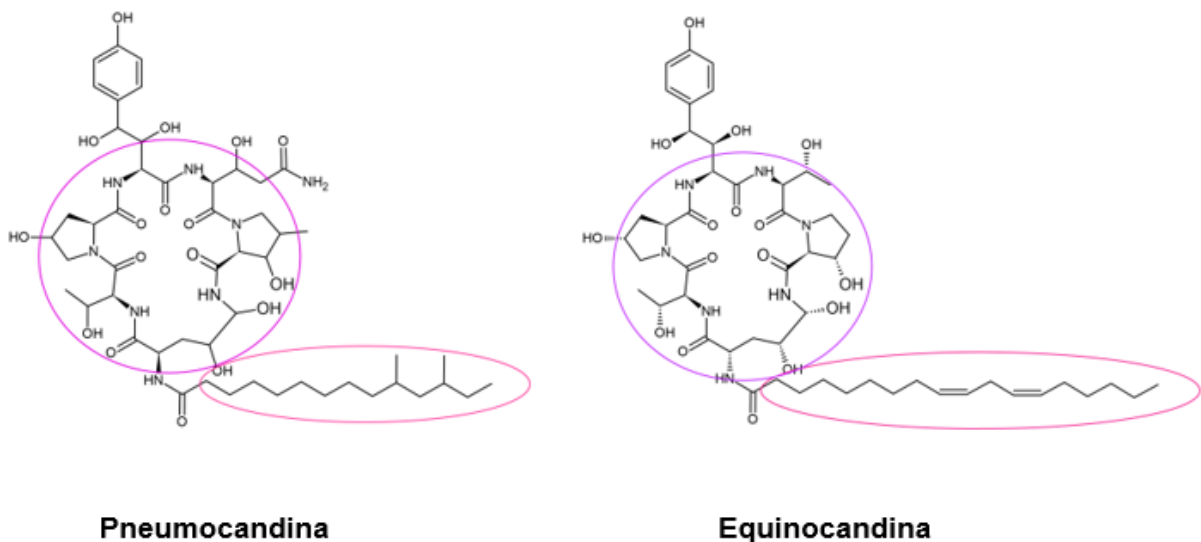


Figura 16 - Estrutura da pneumocandina e da equinocandina com as regiões lipofílicas destacadas de rosa e as regiões peptídicas destacadas de roxo. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

As equinocandinas são hexapeptídeos cíclicos modificados com cadeias laterais lipídicas, no qual são indispensáveis para sua atividade antifúngica (WALKER; GOW; MUNRO, 2010). Essa classe atua inibindo a síntese de 1,3-β-D-glucano, parte integrante da parede celular fúngica, ao inibir de forma não competitiva o complexo enzimático 1,3-β-D-glucano sintase.

Quando a síntese da 1,3-β-D glucano é inibida, ocorre um aumento da pressão osmótica, comprometendo a estabilidade da parede celular, levando a lise celular. (BAL, 2010; STONE; FUNG; KIRSCHENBAUM, 2002). A inibição da síntese da 1,3-

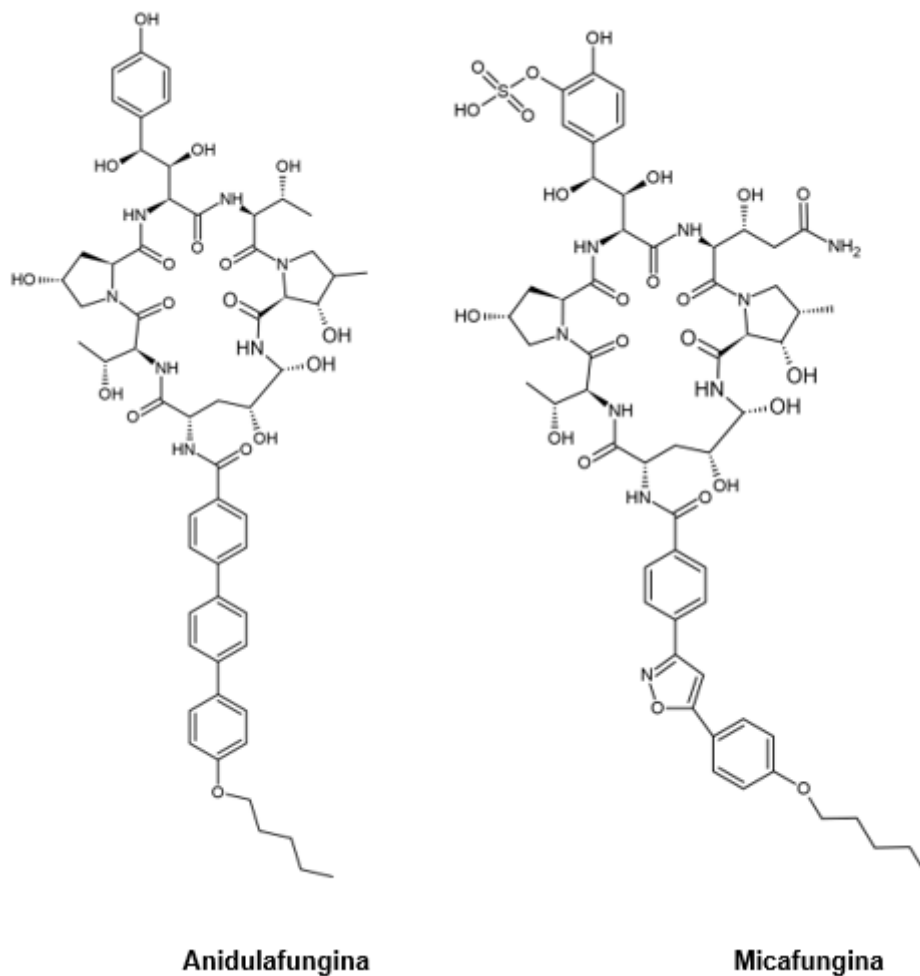


Figura 17 - Estruturas de caspofungina, de anidulafungina e de micagungina. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

2.6 TRITERPENO – IBREXAFUNGERP

Assim como as equinocandinas, o Ibrexafungerp (anteriormente SCY-078) é um inibidor da glucano sintase que demonstrou possuir atividade *in vitro* e *in vivo* contra as espécies mais comuns do gênero *Candida*, abrangendo aquelas que apresentam resistência às equinocandinas. Além disso, esse composto apresenta biodisponibilidade oral e não possui comprometimento da sua atividade pelas mutações que ocorrem na proteína alvo, diferindo do que ocorre com outros inibidores da glucano sintase (BERKOW; ANGULO; LOCKHART, 2017).

O Ibrexafungerp (figura 18) é um derivado semi-sintético da enfumafungina, um triterpeno de origem natural isolado inicialmente de um fungo endófito (BROWN; STONE; COUGHLAN, 2022), apresentando uma estrutura química diferente das

equinocandinas, apesar de terem o mesmo alvo (JIMÉNEZ-ORTIGOSA et al., 2017). Esse novo agente antifúngico foi aprovado em 2021 pelo FDA para o tratamento de candidíase vulvovaginal e administrado pela via oral (BROWN; STONE; COUGHLAN, 2022).

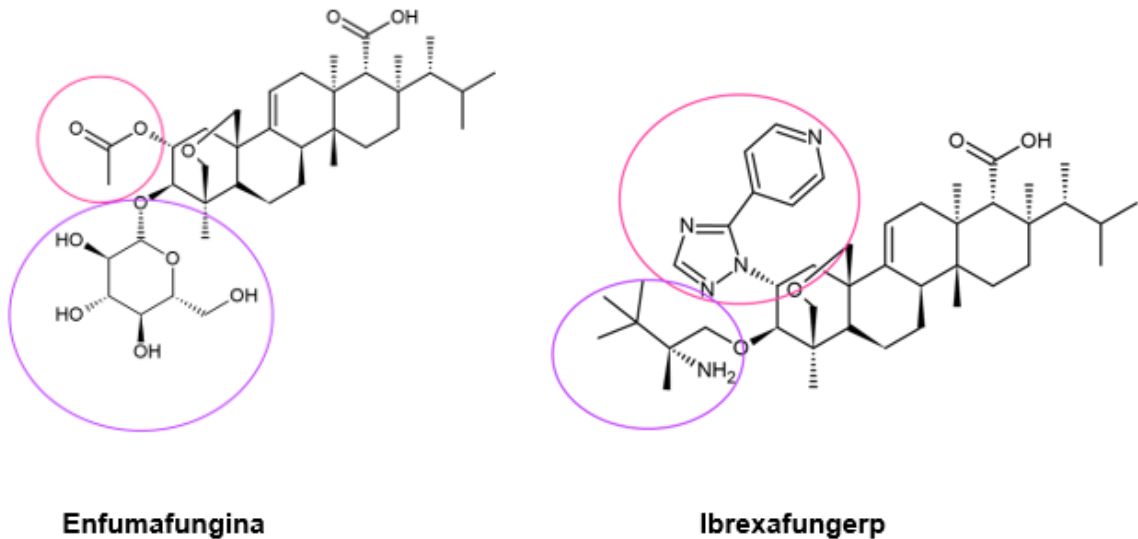


Figura 18 - Estruturas de enfumafungina e de ibrexafungerp, com as alterações das cadeias laterais destacadas em roxo e rosa. (Fonte: Gabriela Moller)

Embora ibrexafungerp tenha o mesmo alvo celular que as equinocandinas, estudos de resistência mostraram variação nos sítios de ligação para esses dois tipos de moléculas e sugeriram que este composto pode ser uma opção de tratamento atraente para infecções multirresistentes (HOWARD et al., 2020).

3. NOVOS AGENTES ANTIFÚNGICOS EM DESENVOLVIMENTO

Com arsenal limitado de agentes antifúngicos e com o aumento à resistência de fungos aos medicamentos disponíveis, em razão do uso a longo prazo e em grande escala, além de apresentarem diversas desvantagens relacionadas a toxicidade, seletividade, espectro de ação, propriedades farmacocinética e segurança, é necessário pesquisar novas estratégias para o desenvolvimento de novos fármacos antifúngicos, com diferentes mecanismos de ação, para combater as infecções fúngicas (HOWARD et al., 2020; SU; HAN; HUANG, 2018).

3.1 TETRAZÓIS

A fim de melhorar o perfil dos fármacos azóis, diminuindo a toxicidade em humanos e as interações medicamentosas, foram desenvolvidos inibidores do CYP51 dos fungos à base de tetrazol. Com a substituição do anel triazólico por um tetrazólico, resultando em uma menor capacidade de se ligar às enzimas CYP450 humanas, além da modificação da cadeia lateral, os tetrazóis apresentaram uma maior seletividade à CYP51 fúngica (WIEDERHOLD et al., 2018). Os representantes dessa nova classe de azóis são o VT-1161, que está em ensaios clínicos na fase III, o VT-1129 e o VT-1598, que ainda estão em desenvolvimento pré-clínicos para o tratamento de infecções causadas por *Cryptococcus* e *Coccidioides*, respectivamente (HOWARD et al., 2020).

VT-1129 (figura 19), demonstrou, nos ensaios pré-clínicos, uma capacidade de se ligar fortemente à proteínas recombinantes CYP51 criptocócicas, além de inibir fracamente as enzimas CYP450 humanas (LOCKHART et al., 2016).

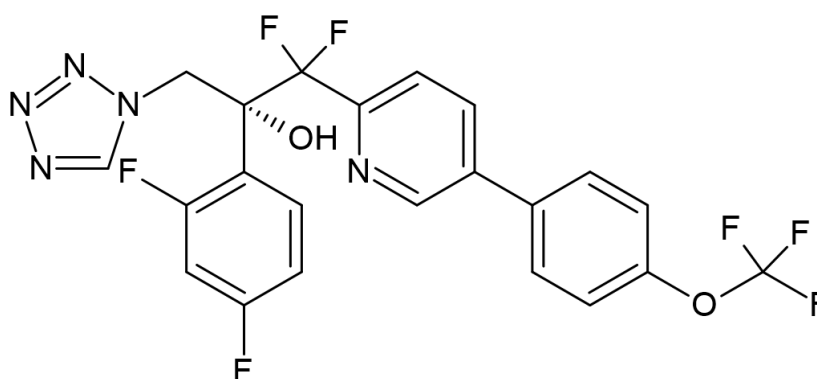


Figura 19 - Estrutura de VT-1129. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

VT-1598 (figura 20) apresentou um espectro de ação mais amplo entre os tetrazóis, com potente atividade contra espécies do gênero *Candida*, *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*, espécies do gênero *Aspergillus*, *Rhizopus arrhizus*, fungos endêmicos *Blastomyces dermatitidis*, espécies do gênero *Coccidioides* e *Histoplasma capsulatum* (WIEDERHOLD, 2018).

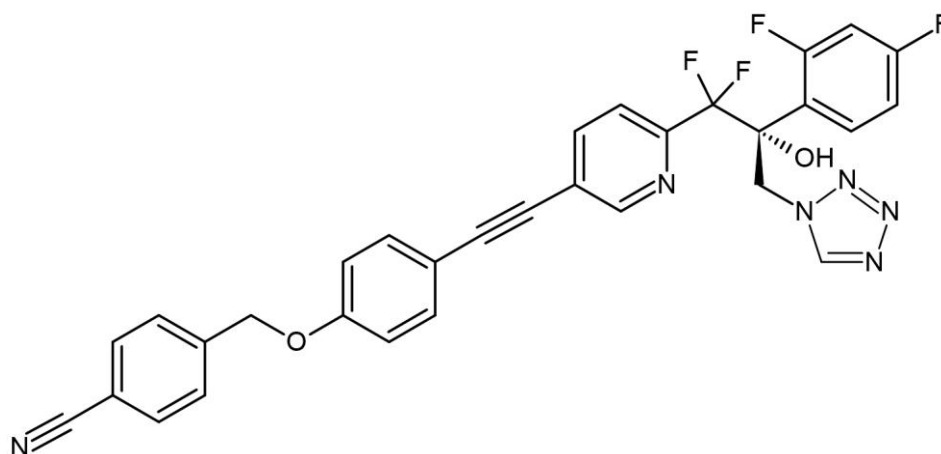


Figura 20 - Estrutura de VT-1598. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

O VT-1161 (figura 21) não inibe as enzimas CYP450 humanas, sendo seletivo para as enzimas CYP450 fúngicas. Quando comparado com o voriconazol, em ensaios de concentração inibitória mínima (MIC), o VT-1161 apresentou a mesma potência (HOWARD et al., 2020). Esse fármaco, em um estudo de fase 3, exibiu eficácia em doses orais no tratamento de candidíase vulvovaginal recorrente, demonstrando ser seguro e bem tolerado (PERSON et al., 2022).

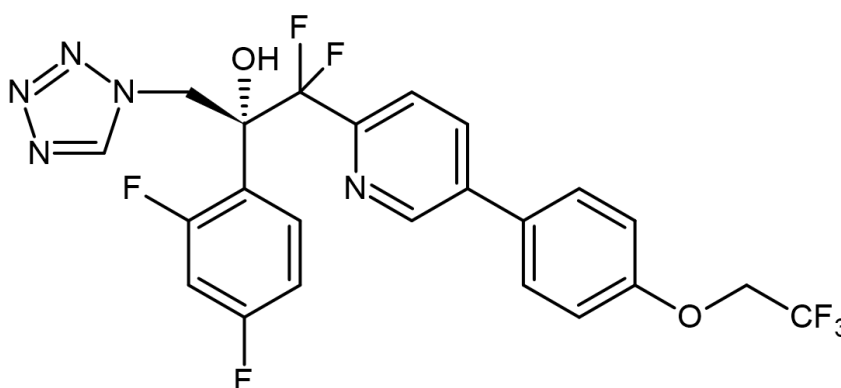


Figura 21 - Estrutura de VT-1161. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

3.2 CD101 (REZAFUNGINA)

CD101 (figura 22), apresentou, em altas temperaturas e em soluções aquosas, estabilidade química no plasma, além de possuir uma ação prolongada. Esta nova equinocandina apresenta algumas vantagens quando comparada as outras da mesma classe, sendo desenvolvida para terapia intravenosa uma vez por semana, facilitando

a adesão dos pacientes em ambientes hospitalares, além de ter mostrado um baixo potencial de desenvolvimento de resistência (PFALLER et al., 2017).

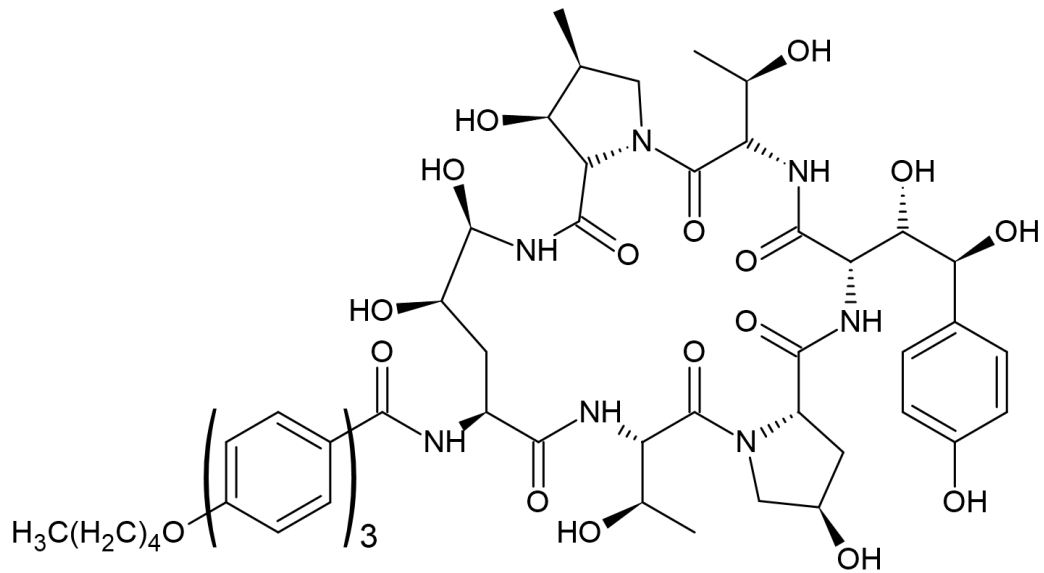


Figura 22 - Estrutura de CD101. (Fonte: elaborada por Gabriela Moller)

CD101 mostrou excelente atividade antifúngica contra sete cepas de *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* (HOWARD et al., 2020).

3.3 F901318 (OROTOMÍDEO)

F901318 (figura 23) pertence à orotomida, uma nova classe de antifúngicos que inibe a biossíntese de pirimidina bloqueando a atividade da diidroorotato desidrogenase (URA1), sendo altamente ativo contra linhagens de *Aspergillus* resistentes a azóis e anfotericina B, mas inativo contra *Mucorales* e *Candida* spp. (CAMPOY; ADRIO, 2017). Nos ensaios clínicos de fase 1 para aspergilose invasiva, F901318 mostrou baixa toxicidade em células de mamíferos e boa tolerabilidade (NICOLA et al., 2019).

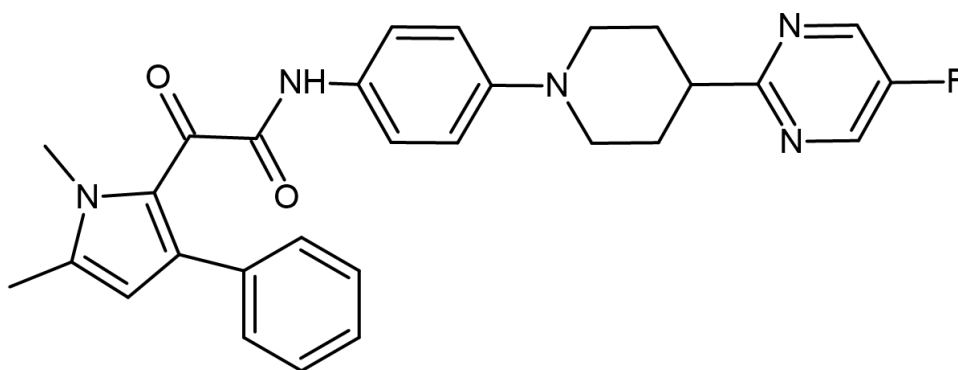


Figura 23 - Estrutura de F901318. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

3.4 ASP2397 (VL-2397)

ASP2397 ou VL-2397 (figura 24) é um hexapeptídeo cíclico que se assemelha ao sideróforo fúngico, bem como um ferricromo, onde seus quelatos possuem íons de alumínio ao invés de íons férricos, com atividades contra leveduras e bolores, esse composto também é de espectro estreito com atividade contra *Aspergillus* spp. (HOWARD et al., 2020).

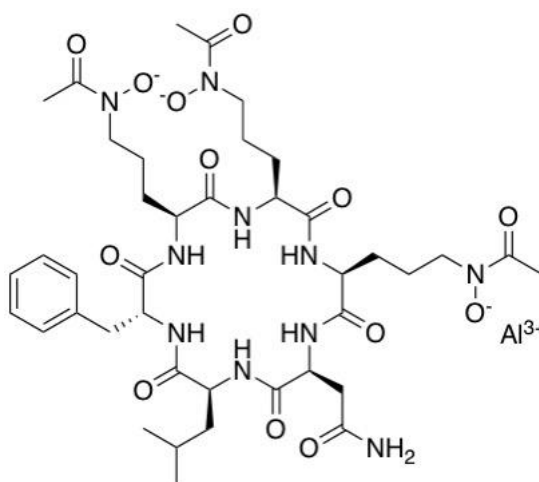


Figura 24 - Estrutura de ASP2397. (Fonte: elaborado por Mônica T. Pupo)

Embora seu alvo celular específico seja desconhecido, ele é transportado pela proteína siderófora (Sit1), não disponível nas células humanas. Atualmente encontra-se na fase 2 de ensaio clínico para tratamento de aspergilose invasiva em pacientes com leucemia aguda e receptores de transplante de células hematopoiéticas alogênicas (NICOLA et al., 2019).

3.5 AX001

AX001 ou E1210 (figura 25) é um agente em investigação que inibe a inositol aciltransferase, impedindo assim a maturação de proteínas importantes para colonização e infecção fúngica. Sua atividade in vitro potente foi relatada contra um amplo espectro de fungos, incluindo leveduras e bolores, ou seja, espécies de *Aspergillus*, *Fusarium* e *Scedosporium* (WIEDERHOLD, 2018).

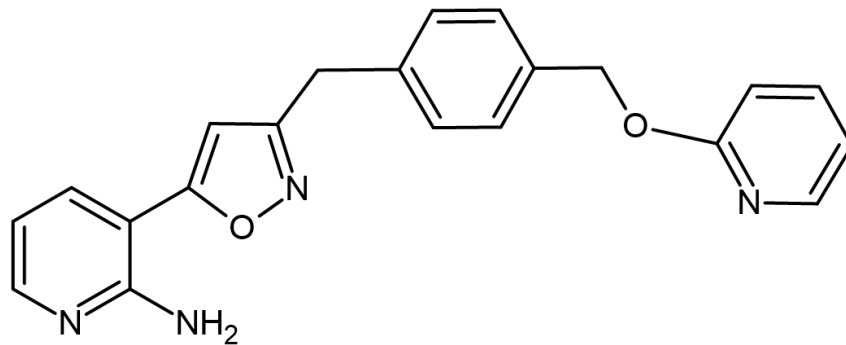


Figura 25 - Estrutura da AX001. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

A atividade in vitro deste composto também mostrou eficácia em modelos animais de infecções fúngicas invasivas, incluindo candidíase invasiva causada por isolados resistentes a azol e equinocandina, aspergilose e fusariose, dado seu novo mecanismo de ação na prevenção da aderência fúngica às superfícies do hospedeiro (WIEDERHOLD, 2017).

3.6 NIKKOMICINA Z

As nikkomicinas (figura 26) foram isoladas pela primeira vez na década de 1970, são ativas contra algumas leveduras e fungos patogênicos termodimórficos que causam doenças sistêmicas. Os estudos pré-clínicos e clínicos de Fase 1 mostraram que são seletivos, com baixa toxicidade e atividade superiores em relação ao fluconazol em modelos animais de micoses sistêmicas causadas por dimorfos, tanto por via intravenosa quanto por via oral (NICOLA et al., 2019).

A nikkomicina Z é um inibidor da quitina sintase com atividade contra espécie de *Coccidioides* que está sendo desenvolvida como um produto órfão de primeira classe para tratamento de coccidioidomicose (PALARETI et al., 2016).

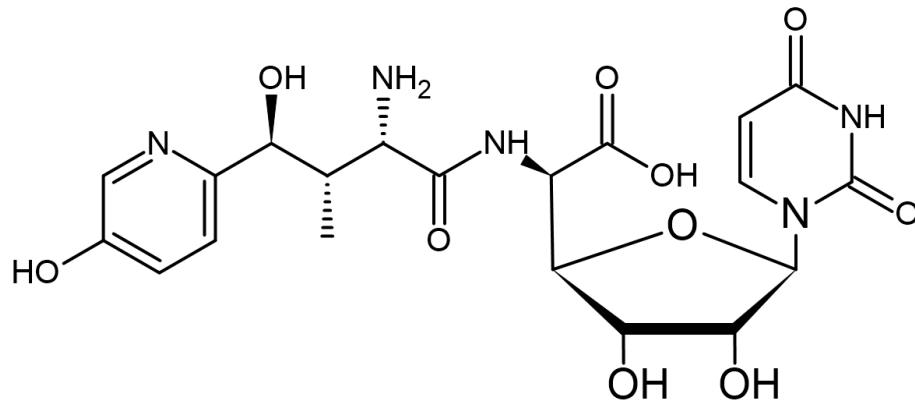


Figura 26 - Estrutura da nikkomicina Z. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

A nikkomicina Z possui tempo de meia-vida curta devido à instabilidade estrutural, levando a um atraso na disponibilidade desses compostos como alternativas clínicas para o tratamento de infecções fúngicas (HOWARD et al., 2020).

3.7 MGCD290

MGCD290 (NCT01497223) é um inibidor de histona desacetilase, originalmente desenvolvido como agente antineoplásico, passando a ser usado em combinação com fluconazol para candidíase vulvovaginal (HOWARD et al., 2020).

MGCD290 (figura 27) apresentou sinergia com fluconazol contra 76% dos isolados de *Candida* testados e com voriconazol e itraconazol contra 69% dos isolados de *Aspergillus* testados, indicativo para o potencial uso clínico para a combinação de inibidores de histona desacetilase e azóis no tratamento de infecções fúngicas (PFALLER et al., 2009).

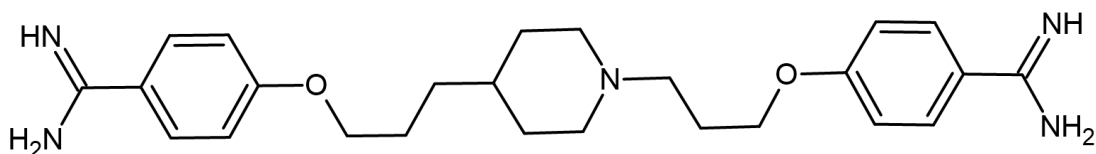


Figura 27 - Estrutura do MGCD290. (Fonte: elaborado por Gabriela Moller)

4. CONCLUSÃO

Os patógenos fúngicos vem se tornando uma causa notável de mortalidade no mundo, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. Além disso, há cada vez mais patógenos resistentes aos antifúngicos disponíveis, sendo capazes de sobreviver em ambientes hospitalares (ROBBINS; COWEN, 2022). Apesar de um arsenal limitado de antifúngicos, há diversas novas classes em desenvolvimento clínico, descritos nesta revisão, estando a maioria em estágio avançado (HOENIGL et al., 2021). Contudo, ainda se faz necessário a pesquisa de novos agentes, uma vez que algumas infecções fúngicas não possuem um tratamento efetivo, como é o caso das infecções causadas por *Mucorales*, além do aumento da resistência aos agentes existentes (LEE et al., 2021).

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, T. M. et al. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. **Nature Chemical Biology**, v. 10, n. 5, p. 400–406, 2014.
- BAL, A. M. The echinocandins: three useful choices or three too many? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 35, n. 1, p. 13–18, 2010.
- BEATTIE, S. R.; KRYSAN, D. J. Antifungal drug screening: thinking outside the box to identify novel antifungal scaffolds. **Current Opinion in Microbiology**, v. 57, p. 1–6, 2020.
- BELLMANN, R.; SMUSZKIEWICZ, P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. **Infection**, v. 45, n. 6, p. 737–779, 2017.
- BEN-AMI, R.; KONTOYIANNIS, D. P. Resistance to Antifungal Drugs. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 279–311, 2021.
- BERGER, A. G.; RESTAINO, S. M.; WHITE, I. M. Vertical-flow paper SERS system for therapeutic drug monitoring of flucytosine in serum. **Analytica Chimica Acta**, v. 949, p. 59–66, 2017.
- BERKOW, E. L.; ANGULO, D.; LOCKHART, S. R. In vitro activity of a novel glucan synthase inhibitor, SCY-078, against clinical isolates of *Candida auris*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 7, 2017.
- BROMLEY, M. et al. Mitochondrial Complex I Is a Global Regulator of Secondary

Metabolism, Virulence and Azole Sensitivity in Fungi. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, p. 1–22, 2016.

BROWN, G. D. et al. Hidden killers: Human fungal infections. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 165, 2012.

BROWN, L.-A.; STONE, N.; COUGHLAN, C. Triterpenoids. **Comprehensive Pharmacology**, v. 7, p. 372–383, 2022.

BRUNTON, LAURENCE L.; CHABNER, BRUCE A.; KNOLLMANN, B. C. Agentes antifúngicos. In: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. [s.l: s.n.]. p. 1571–1591.

CAMPESTRE, C. et al. Analysis of imidazoles and triazoles in biological samples after MicroExtraction by packed sorbent. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 1–11, 2017.

CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, p. 86–96, 2017.

CHARLIER, C. et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: Where do we stand after 15 years? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 3, p. 384–410, 2006.

COPLEY, M. S. et al. Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: A retrospective study. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, p. 105886, 2020.

DASTGHAIB, L.; AZIZADEH, M.; JAFARI, P. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis: Griseofulvin versus fluconazole. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 16, n. 1, p. 43–46, 2005.

DENNING, D. W.; HOPE, W. W. Therapy for fungal diseases: Opportunities and priorities. **Trends in Microbiology**, v. 18, n. 5, p. 195–204, 2010.

DOLTON, M. J.; MCLACHLAN, A. J. Optimizing azole antifungal therapy in the prophylaxis and treatment of fungal infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 27, n. 6, p. 493–500, 2014.

GARCIA-RUBIO, R.; MONTEIRO, M. C.; MELLADO, E. **Azole Antifungal Drugs: Mode of Action and Resistance**. [s.l.] Elsevier Ltd., 2020.

GUERRA, C. R. et al. Terbinafine inhibits *Cryptococcus neoformans* growth and modulates fungal morphology. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 5, p. 582–590, 2012.

GURUDEVAN, S.; FRANCIS, A. P.; JAYAKRISHNAN, A. Amphotericin B-albumin

conjugates: Synthesis, toxicity and anti-fungal activity. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 115, n. January, p. 167–174, 2018.

GUSLIAKOVA, O. et al. Transdermal platform for the delivery of the antifungal drug naftifine hydrochloride based on porous vaterite particles. **Materials Science and Engineering C**, v. 119, n. July 2020, p. 111428, 2021.

HADDAD, N. et al. Amphotericin-B. v. 7, p. 322–342, 2022.

HOENIGL, M. et al. The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. **Drugs**, v. 81, n. 15, p. 1703–1729, 2021.

HOWARD, K. C. et al. A comprehensive overview of the medicinal chemistry of antifungal drugs: Perspectives and promise. **Chemical Society Reviews**, v. 49, n. 8, p. 2426–2480, 2020.

ISHIDA, K.; DE MORAIS BARROSO, V. Allylamines, Morpholine Derivatives, Fluoropyrimidines, and Griseofulvin. **Reference Module in Life Sciences**, p. 1–7, 2020.

JIMÉNEZ-ORTIGOSA, C. et al. De novo acquisition of resistance to SCY-078 in *Candida glabrata* involves FKS mutations that both overlap and are distinct from those conferring echinocandin resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 9, 2017.

JOSEPH-HORNE, T. et al. Altered P450 activity associated with direct selection for fungal azole resistance. **FEBS Letters**, v. 374, n. 2, p. 174–178, 1995.

KELLY, S. L. et al. **Mode of action and resistance to azole antifungals associated with the formation of 14 α -methylergosta-8,24(28)-dien-3 β ,6 α -diol** **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 1995.

KUNKA, M. E. et al. Flucytosine Pharmacokinetics in a Critically Ill Patient Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. **Case Reports in Critical Care**, v. 2015, p. 1–5, 2015.

LASS-FLÖRL, C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: A comparative review. **Drugs**, v. 71, n. 18, p. 2405–2419, 2011.

LEE, Y. et al. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and beyond. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 6, p. 3390–3411, 2021.

LEMKE, THOMAS L.; WILLIAMS, DAVID A.; ROCHE, VICTORIA F.; ZITO, S. W. Antifungal Agents. In: **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 6. ed. [s.l.: s.n.]. p. 1112–1127.

LOCKHART, S. R. et al. The investigational fungal Cyp51 inhibitor VT-1129 demonstrates potent in vitro activity against *Cryptococcus neoformans* and

cryptococcus gattii. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 2528–2531, 2016.

MAERTENS, J. A. History of the development of azole derivatives. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. SUPPL. 1, p. 1–10, 2004.

MORRIS, M. I.; VILLMANN, M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 63, n. 18, p. 1693–1703, 2006.

MOUAS, H. et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: A worldwide experience of 20 cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 8, p. 1141–1147, 2005.

MÜHLBACHER, J. M. Naftifine: A topical allylamine antifungal agent. **Clinics in Dermatology**, v. 9, n. 4, p. 479–485, 1991.

NICOLA, A. M. et al. Antifungal drugs: New insights in research & development. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 195, p. 21–38, 2019.

PALARETI, G. et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 38, n. 1, p. 42–49, 2016.

PAPPAS, P. G. et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p. 883–893, 2007.

PARDASANI, A. Oral Antifungal Agents Used in Dermatology Triazoles : Fluconazole and Itraconazole. n. December, 2000.

PATIL, A.; MAJUMDAR, S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 12, p. 1635–1660, 2017.

PATTERSON, T. F. Advances and challenges in management of invasive mycoses. **Lancet**, v. 366, n. 9490, p. 1013–1025, 2005.

PATTERSON, T. F. Aspergillosis. **Essentials of Clinical Mycology: Second Edition**, p. 1–553, 2011.

PERLIN, D. S. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. **Drug Resistance Updates**, v. 10, n. 3, p. 121–130, 2007.

PERSON, K. et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oteseconazole (VT-1161) Oral Capsules in the Treatment of Subjects with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (VIOLET). **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 226, n. 2, p. 292, 2022.

PFALLER, M. A. et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: Six years of global surveillance. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 1, p. 150–156, 2008.

PFALLER, M. A. et al. Activity of MGCD290, a Hos2 histone deacetylase inhibitor, in combination with azole antifungals against opportunistic fungal pathogens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47, n. 12, p. 3797–3804, 2009.

PFALLER, M. A. et al. CD101, a long-acting echinocandin, and comparator antifungal agents tested against a global collection of invasive fungal isolates in the SENTRY 2015 Antifungal Surveillance Program. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 50, n. 3, p. 352–358, 2017.

QUINDÓS, G. et al. In Vitro Antifungal Activity of Ibrexafungerp (SCY-078) Against Contemporary Blood Isolates From Medically Relevant Species of *Candida*: A European Study. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, n. May, 2022.

ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Antifungal discovery. **Current Opinion in Microbiology**, v. 69, p. 102198, 2022.

RYDER, N. S. Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. **British Journal of Dermatology**, p. 2–7, 1992.

SANTO, R. DI. Recent Developments in Antifungal Drug Discovery. **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 06, p. 299–315, 2006.

SHAFIEI, M. et al. History of the development of antifungal azoles: A review on structures, SAR, and mechanism of action. **Bioorganic Chemistry**, v. 104, n. July, p. 104240, 2020.

STONE, E. A.; FUNG, H. B.; KIRSCHENBAUM, H. L. Caspofungin: An echinocandin antifungal agent. **Clinical Therapeutics**, v. 24, n. 3, p. 351–377, 2002.

SU, H.; HAN, L.; HUANG, X. Potential targets for the development of new antifungal drugs. **Journal of Antibiotics**, v. 71, n. 12, p. 978–991, 2018.

TE DORSTHORST, D. T. A. et al. Efficacy and pharmacodynamics of flucytosine monotherapy in a nonneutropenic murine model of invasive aspergillosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 10, p. 4220–4226, 2005.

VANDEPUTTE, P.; FERRARI, S.; COSTE, A. T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. **International Journal of Microbiology**, v. 2012, 2012.

VERMES, A.; GUCHELAAR, H. J.; DANKERT, J. Flucytosine: A review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 171–179, 2000.

WAGNER, C. et al. The echinocandins: Comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. **Pharmacology**, v. 78, n. 4, p. 161–177, 2006.

WALKER, L. A.; GOW, N. A. R.; MUNRO, C. A. Fungal echinocandin resistance. **Fungal Genetics and Biology**, v. 47, n. 2, p. 117–126, 2010.

WANG, D. et al. Gender differences in acute toxicity, toxicokinetic and tissue distribution of amphotericin B liposomes in rats. **Toxicology Letters**, v. 338, n. November 2020, p. 78–84, 2021.

WANG, J. et al. Interaction of amphotericin B and saturated or unsaturated phospholipid monolayers containing cholesterol or ergosterol at the air-water interface. **Biophysical Chemistry**, v. 258, n. December 2019, p. 106317, 2020.

WEI, X. C. et al. Evaluating posaconazole dosing regimens of the different formulations against *Aspergillus* spp. in adults: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 4, 2020.

WIEDERHOLD, N. P. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. **Infection and Drug Resistance**, v. 10, p. 249–259, 2017.

WIEDERHOLD, N. P. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 51, n. 3, p. 333–339, 2018.

WIEDERHOLD, N. P. et al. The novel fungal Cyp51 inhibitor VT-1598 is efficacious in experimental models of central nervous system coccidioidomycosis caused by *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 4, 2018.