

Infecções Fúngicas Invasivas: Aspectos Gerais e Tratamento

Invasive Fungal Infections: An Overview and Treatment

Maria Gabriela Deberaldini¹, Jean Leandro dos Santos^{2*}

¹Institute of Chemistry, São Paulo State University (UNESP), Araraquara, 14801-970, Brazil.

²São Paulo State University (UNESP), School of Pharmaceutical Sciences, Araraquara, 14800-903, Brazil.

[Autor correspondente: marianonisdebe@gmail.com, jean.santos@unesp.br]

Resumo: Anualmente as infecções fúngicas invasivas (IFIs) são responsáveis pela morte de aproximadamente 1,5 – 2 milhões de pacientes. Tem sido relatado que mais de 90% das IFIs sejam causadas por três espécies de fungos *Candida sp*, *Cryptococcus sp* e *Aspergillus sp*. O desenvolvimento de cepas resistentes, associado à capacidade de formar biofilmes tornam o tratamento ainda mais complexo. Neste artigo será conduzida uma análise crítica sobre os aspectos gerais dos tratamentos com os fármacos antifúngicos e uma discussão sobre os desafios do tratamento atual focando no uso racional dos agentes antifúngicos.

Palavras-chave: Infecções fúngicas invasivas (IFIs), farmacoterapia limitada, polienos, azóis, equinocandinas, 5-fluorocitosina.

Abstract: Annually, invasive fungal infections (IFIs) are responsible for the death of approximately 1.5 – 2 million patients. It has been reported that more than 90% of IFIs are caused by three main species of *Candida sp*, *Cryptococcus sp* and *Aspergillus sp*. The development of resistant strains, associated with the ability to form biofilms make the treatment even more complex. In this article, a critical analysis of the general aspects of treatments with antifungal drugs and a discussion about the challenges of current treatment will be conducted, focusing on rational use of the antifungal drugs.

Keywords: Invasive fungal infections (IFIs), limited pharmacotherapy, polyenes, azoles, echinocandins, 5-fluorocytosine.

INTRODUÇÃO

Fungos são microrganismos eucarióticos presentes no meio ambiente na forma de leveduras, bolores, cogumelos, pólipos, hifas^(1,2). Há cerca de 100.000 espécies descritas, mas a diversidade global real de fungos é muito maior que isso, sendo que estudos estimam que esse número alcance até 5 milhões de espécies^(2,3).

Os fungos desempenham papéis ecológicos

fundamentais como decompositores, patógenos de plantas e animais, conduzem o ciclo do carbono nos solos e medeiam a nutrição mineral das plantas⁽³⁾. No campo da biotecnologia têm aplicações industriais na produção de fármacos, alimentos e bebidas. Apesar desses importantes papéis, determinadas espécies são conhecidamente patogênicas ao homem podendo causar Infecções Fúngicas Invasivas (IFIs). Estima-se que as IFIs podem levar à

morte até 2 milhões de pacientes, principalmente aqueles que estão em maior situação de vulnerabilidade com o sistema imunológico comprometido ⁽⁴⁻⁶⁾.

O aumento no número de casos de IFIs nas últimas décadas tem sido associado a uma série de fatores, como por exemplo: doenças pré-existentes (exemplo: infecção por HIV); o amplo uso não racional de antimicrobianos; procedimentos médicos que levam à imunossupressão (i.e. transplante de medula e órgãos), tratamento com agentes quimioterápicos e uso prolongado de corticoides ⁽⁴⁾. Todos os pacientes que se enquadram nestas condições, incluindo aqueles internados em unidades de tratamento intensivo, são mais vulneráveis às IFIs. Estima-se que dependendo da espécie fúngica, a taxa de mortalidade pode variar de 20-40%,

demandando atenção e cuidado médico ^(5,6).

Tem sido relatado que mais de 90% das IFIs sejam causadas por três espécies de fungos, a saber: *Candida sp*, *Cryptococcus sp* e *Aspergillus sp*. Dentre estas, o fungo *Candida albicans* é descrito como sendo responsável por cerca de 40% das infecções sistêmicas ⁽⁷⁾. Já o *Cryptococcus neoformans* é um patógeno oportunista responsável por causar meningite, principalmente em pacientes infectados por HIV ⁽⁸⁾. Causa cerca de 600 mil mortes por ano, sendo que 60% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento ⁽⁹⁾. A aspergilose é uma doença causada pelo fungo *Aspergillus fumigatus* que acomete pacientes imunocomprometidos. Para as infecções por este fungo as taxas de mortalidade podem alcançar valores de até 95% (Tabela 1) ⁽¹⁰⁾.

Tabela 1. Dados estatísticos de mortalidade das 10 mais significantes infecções fúngicas invasivas.

Doença (espécies mais comuns)	Localização	Infecções com risco de vida estimadas/ano nesse local	Taxa de mortalidade (% em infectados)
Aspergilose (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Mundial	>300.000	30-95
Candidíase (<i>Candida albicans</i>)	Mundial	>700.000	46-75
Criptococose (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	Mundial	>1.000.000	20-70
Mucormicose (<i>Rhizopus oryzae</i>)	Mundial	>10.000	30-90

Fonte: Adaptado de Bongomin et al (2017) ⁽¹¹⁾

No final de 2019, o mundo foi surpreendido com a pandemia do vírus SARS-Cov-2. A necessidade de tratamento especializado em

unidades de terapia intensiva para os pacientes, associados aos longos períodos de internação, os tornaram vulneráveis às IFIs. Um exemplo

de infecção secundária ao SARS-CoV-2 em pacientes internados é a mucormicose, também conhecida como doença do fungo negro. Uma doença oportunista séria, rara e que se espalha rapidamente causando septicemia. A mucormicose é causada pela inalação desses fungos filamentosos e estudos recentes documentaram um número alarmante de pacientes COVID-19 com infecção por mucormicose. A maioria desses pacientes apresentavam diabetes como co-morbidade e foram mais propensos a doença do fungo negro^(12,13). Esse cenário exemplifica a preocupação atual com as IFIs e a necessidade de descoberta de novos fármacos. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre os aspectos gerais e atualização terapêutica das IFIs, através da busca em bancos de dados Pubmed, Google Scholar, Scielo, Lilacs, até Novembro de 2021.

REVISÃO

ASPECTOS GERAIS DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS (IFIS).

O diagnóstico adequado das IFIs é fundamental devido às altas taxas de morbidade e mortalidade, bem como ao substancial ônus econômico associado ao manejo dessas doenças. O reconhecimento das IFIs e a diferenciação de outras infecções com apresentações clínicas semelhantes pode ser um desafio, o que pode levar a um erro de diagnóstico que não só tem impacto no

indivíduo, mas também sobre o uso de antifúngicos. Portanto, há uma necessidade significativa de administração aprimorada relacionada aos testes diagnósticos e ao tratamento de IFIs⁽¹⁴⁾.

Uma análise feita recentemente nos Estados Unidos estimou o custo total de hospitalizações por doenças causadas por fungos em \$4,6 bilhões; Infecções por *Candida* (26.735 hospitalizações, custo total de \$1,4 bilhão) e infecções por *Aspergillus* (14.820 hospitalizações, custo total de \$1,2 bilhão) foram responsáveis pela maioria das hospitalizações e pelos maiores custos. É importante ressaltar que os autores observam que, falta de reconhecimento sobre as IFIs provavelmente subestimam o verdadeiro fardo econômico⁽¹⁴⁾. Além disso, esta análise também não levou em consideração os custos relacionados aos testes desnecessários, procedimentos médicos e tratamento inadequado antes do diagnóstico. Não apenas as dificuldades associadas ao diagnóstico de IFI provavelmente aumentam a carga econômica associada a essas doenças, mas a falha em diagnosticar adequadamente IFI é um dos principais contribuintes para as altas taxas de mortalidade. A taxa de pré-morte por exemplo no diagnóstico de IFI é de aproximadamente 50%, variando de apenas 12% a 60%, dependendo da etiologia da IFI e do tipo de doença de base do paciente. Portanto, é perceptível a necessidade em melhorar a gestão relacionada aos diagnósticos e ao tratamento de IFI, bem como aos custos e acessibilidade dos

diagnósticos fúngicos atuais.

Além das deficiências nas técnicas de diagnóstico e dos escassos recursos terapêuticos, o uso excessivo de agentes antifúngicos aumentam a resistência ao patógeno oportunista e isso também é um problema atual muito grave, conforme destacado a seguir ⁽¹⁵⁾.

1. RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS E A FORMAÇÃO DE BIOFILME

Estudos relatam que as espécies de *Candida* e *Aspergillus* já estão resistentes aos triazóis, enquanto dados para espécies de *Cryptococcus* são escassos. Foi relatado um aumento de 5% no número de casos de resistência de *Candida glabrata* ao fluconazol no período de 1992 a 2007. Em 2013, entre 1846 isolados clínicos de 31 países, 11,9% de *Candida glabrata* e 11,6% de *Candida tropicalis* mostraram-se resistentes ao fluconazol. Em relação a isolados de *Aspergillus fumigatus* estudos apontaram que aproximadamente 3,2% deles são resistentes a um ou mais triazóis ⁽¹⁶⁾.

Quanto às equinocandinas estima-se que a resistência a *Candida albicans* seja menor que 1%. Em relação a *Candida glabrata*, a maioria dos estudos de prevalência epidemiológica relatam resistência antifúngica às equinocandinas em porcentagens variando de 2 a 4% ⁽¹⁶⁾.

Além do aumento da resistência aos fármacos, a formação de biofilmes é outro desafio a se vencer no tratamento das IFIs. Os

biofilmes são comunidades microbianas associadas a uma determinada superfície, e são caracterizados por células organizadas em uma matriz extracelular autoproduzida ⁽¹⁷⁾. Os biofilmes fúngicos podem se formar em dispositivos médicos de longa permanência, tais como sondas (endotraqueal, vesical, entre outros) e cateter venoso central e urinário. Assim, podem contaminar os pacientes por meio de procedimentos médicos e cirúrgicos. Os biofilmes formados pelo fungo filamentoso oportunista *Aspergillus fumigatus* estão implicados no aspergiloma e na aspergilose pulmonar invasiva. O biofilme de *Candida albicans* contribui para infecções adquiridas em hospitais e incrustações de dispositivos médicos, incluindo cateteres ^(18,19).

2. ASPECTOS GERAIS DO TRATAMENTO ATUAL DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS (IFIS) E SEUS DESAFIOS

O tratamento das infecções causadas por fungos apresenta grandes desafios, pois estes agentes eucariotos apresentam semelhanças metabólicas comparada ao hospedeiro humano. Nesse aspecto, um dos maiores desafios da descoberta dos antifúngicos é identificar características celulares específicas desses patógenos que possam ser seletivamente inibidos, sem causar efeitos colaterais nas células do hospedeiro ⁽²⁰⁾.

A farmacoterapia atual com antifúngicos é limitada e, atualmente, são quatro as principais

classes de medicamentos antifúngicos utilizadas (Figura 1)⁽²¹⁾. Essas classes têm como alvo diferentes estruturas da célula fúngica. Uma descrição sobre o mecanismo de ação, bem

como características gerais dos fármacos atualmente aprovados, será apresentada a seguir.

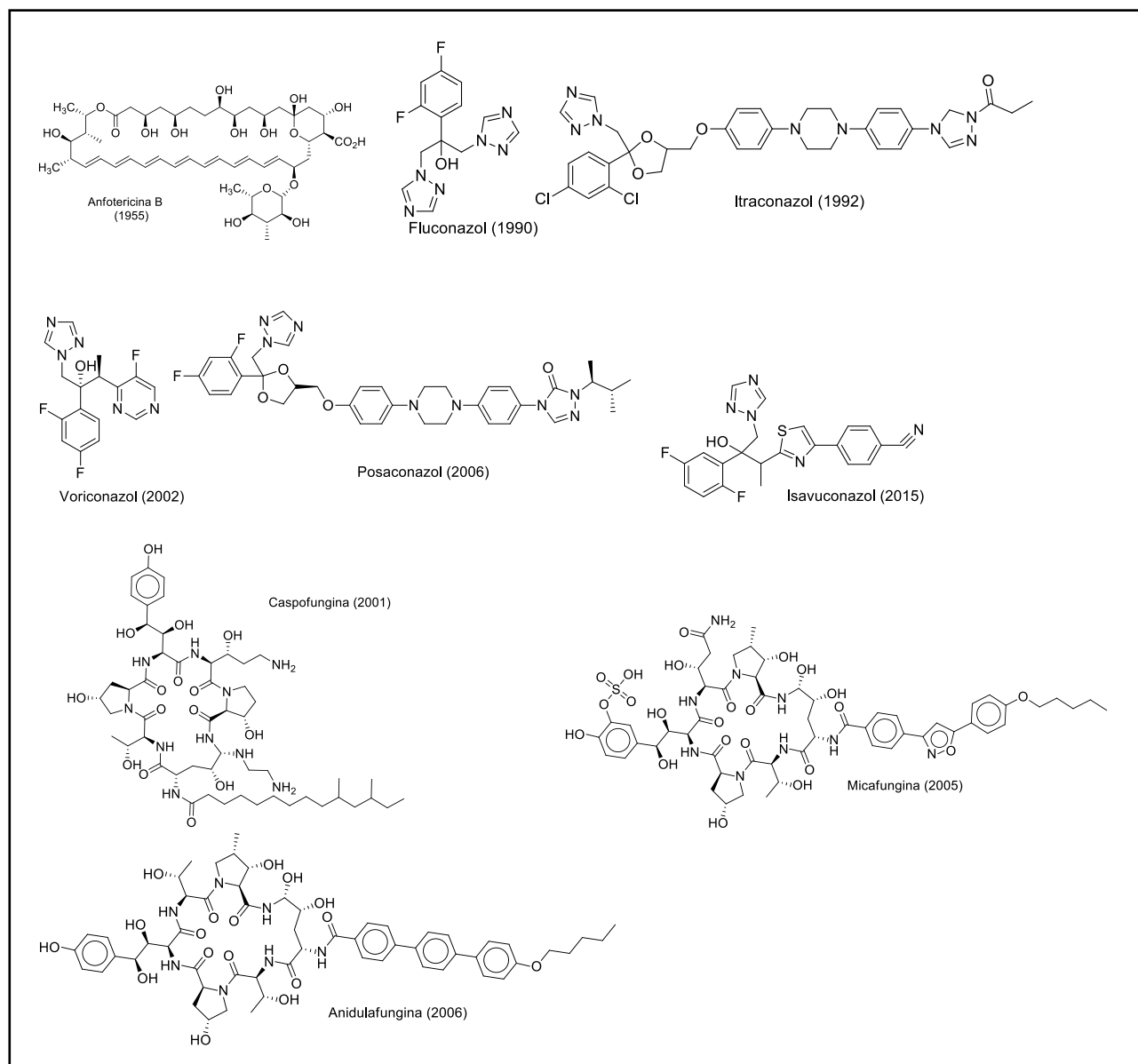


Figura 1. Farmacoterapia atual das IFIs, fármacos utilizados no tratamento dessas infecções e seus respectivos anos de desenvolvimento⁽²¹⁾.

2.1. Polienos

A classe dos polienos, representada pela anfotericina B (AmfB), interage com o

ergosterol da membrana celular dos fungos - esterol específico para fungos localizado na membrana plasmática do fungo - que causa a formação de canais na membrana, permitindo o

extravasamento de íons e outros componentes celulares. Evidências recentes sugerem que AmfB também forma grandes agregados extramembranosos que matam o microrganismo pela extração do ergosterol das bicamadas lipídicas ⁽²¹⁾. A AmfB é fungicida contra as espécies *Candida sp*, *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus flavus* ^(22,23). Desde a década de 1950, mais de 200 polienos com atividade antifúngica foram descobertos; no entanto, a AmfB continua sendo o único fármaco desta classe usado no tratamento de IFIs ⁽²⁴⁾.

Curiosamente, a AmfB em associação com outros agentes pode contribuir na redução da resistência aos medicamentos devido ao seu modo de ação único. Apesar disso, a AmfB é pouco absorvida e, portanto, é comumente administrado por via intravenosa (IV). Ademais, seu uso de forma continuada pode

induzir nefrotoxicidade, sendo este um fator limitante no tratamento. Algumas formulações lipídicas foram desenvolvidas para tentar reduzir os inconvenientes da AmfB, dentre os quais é possível citar: complexos lipídicos não covalentes (ABLC), formas lipossomais (AmBisoma) e dispersões coloidais (anfocil) ⁽²¹⁻²⁴⁾.

Derivados de AmfB menos tóxicos e mais potentes já foram descritos (Figura 2). Davis e colaboradores descreveram uma série de derivados de AmfB contendo a função uréia AmB. ⁽²⁵⁾ Estes derivados também foram capazes de se ligar seletivamente ao ergosterol fúngico ao invés do do colesterol humano. Da série sintetizada destacam-se os compostos **2** e **3** (Figura 2) que foram mais ativos que AmfB no modelo de candidíase disseminada em ratos.

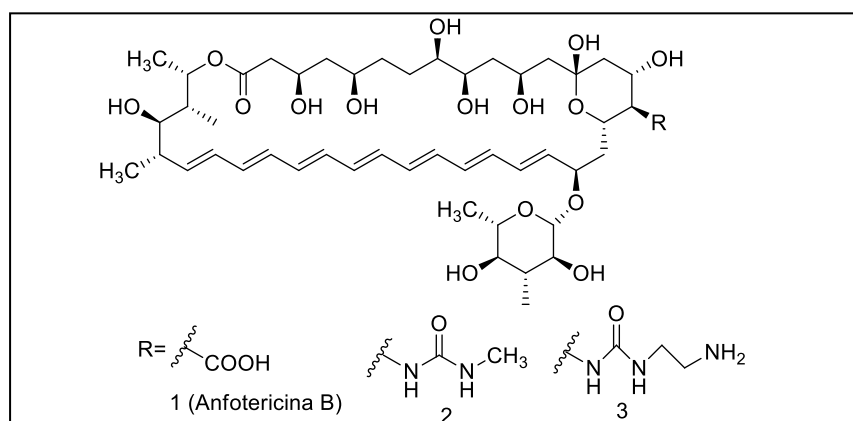


Figura 2. Estruturas químicas da Anfotericina B (AmfB) e seus derivados (**2**) e (**3**) ⁽²⁵⁾

2.2. Antifúngicos azóis

Os antifúngicos azóis, representados pelas classes dos imidazóis e triazóis, interrompem a biossíntese de ergosterol na etapa de

desmetilação do lanosterol, através da inibição da enzima 14-alfa-demetilase. Os antifúngicos triazóis apresentam maior espectro de ação que os imidazóis, exibindo assim, efeito fungistático contra leveduras e fungicidas para *Aspergillus*

spp ⁽²⁶⁾. Para as IFIs somente os triazóis são usados na clínica. Enquanto o fluconazol (FLC) e o itraconazol (ITC) são triazóis de primeira geração, a segunda geração de triazóis, com perfis farmacológicos aprimorados, inclui voriconazol (VOR), posaconazol (POS) e isavuconazol (ISV) ⁽²⁷⁾.

O uso não racional desses fármacos na terapia promoveu o surgimento de resistência fúngica aos medicamentos dessa classe, principalmente aos de primeira geração. O mecanismo molecular envolvido na resistência ao triazol inclui principalmente a super-expressão do gene ERG11, alterações na proteína CYP51, ativação de bombas de efluxo associadas à membrana e ao desenvolvimento de biofilmes fúngicos ^(6,28).

Todos os triazóis estão disponíveis para aplicações orais e intravenosas. Notavelmente, o isavuconazol é administrado por via intravenosa como pró-fármaco. Os triazóis são geralmente bem tolerados e o efeito colateral mais comum é a hepatotoxicidade. Comumente relata-se interações medicamentosas aos fármacos dessa classe devido à sua capacidade de interagir com a isoenzimas do CYP450 ^(16,23,26). As características gerais desses fármacos são apresentadas a seguir.

• Fluconazol

O fluconazol está entre os triazóis mais usados na clínica. Possui biodisponibilidade por via oral, tolerabilidade e exibe bom perfil de segurança. É ativo contra *Cryptococcus spp* e *Candida spp*. Entretanto, para *Candida*

glabrata a atividade é bem limitada, e para *Candida krusei* o fármaco não se mostra ativo. Também tem atividade contra fungos endêmicos, incluindo *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides* e *Paracoccidioides spp*. Ao contrário de outros triazóis, o fluconazol é um substrato fraco para as enzimas do CYP450 e, portanto, causa menor inibição dessas isoenzimas. Apesar disso, não está isenta a possibilidade de interações medicamentosas quando associado a outros fármacos, demandando atenção durante o acompanhamento pelo profissional da saúde. O fluconazol é indicado principalmente para o tratamento de esofagite por *Candida*, infecção fúngica no trato urogenital e vulvovaginite por *Candida spp* ⁽²⁹⁾.

• Itraconazol

O itraconazol tem espectro de atividade mais amplo do que o fluconazol, particularmente ativo contra fungos endêmicos como *Histoplasma* e *Blastomyces*. Também atua contra *Aspergillus spp*, *Candida spp* (exceto *Candida Krusei*), e *Sporothrix schenckii*. Sua biodisponibilidade difere substancialmente e a solução oral é preferível à cápsula por ser 30% mais biodisponível. Ao contrário do fluconazol, o itraconazol não é ideal para o sistema nervoso central (SNC) ou infecções oculares, pois a eficácia nessas regiões é baixa devido à sua baixa penetração nesses tecidos. O itraconazol foi aprovado pelo FDA para terapia de resgate para aspergilose invasiva e também é fármaco de escolha em

histoplasmose leve e crônica, bem como em blastomicose leve a moderada (incluindo doenças de pele e ossos). Também pode ser usado para tratar coccidioidomicose, criptococose, candidíase orofaríngea e esofágica e aspergilose broncopulmonar alérgica. Apresenta poucos efeitos colaterais, que incluem erupções cutâneas, náuseas, vômitos, diarreia, tontura, dor de cabeça e edema. Mais graves, mas muito raros, são a insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar^(30,31).

• Posaconazol

Entre todos os azóis, o posaconazol apresenta um dos mais amplos espectros de atividade antifúngica. É ativo contra a maioria dos fungos, incluindo *Candida spp*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus*, *Zygomycetes* e fungos endêmicos (*Histoplasma*, *Blastomyces* e *Coccidioides*). Apresentações em formulações orais e intravenosas podem ser encontradas na clínica. Embora tenha atividade semelhante ao voriconazol contra *Aspergillus spp* e *Candida spp*, os dados clínicos ainda são limitados e, portanto, este antifúngico não possui uma recomendação primária para o tratamento de nenhum desses fungos. As indicações aprovadas pela FDA para posaconazol são, portanto, no tratamento da aspergilose invasiva e candidíase disseminada em pessoas gravemente imunocomprometidas. Além disso, o posaconazol demonstrou ser eficaz na redução ou mesmo na cura da terapia para mucormicose, terapia de resgate na aspergilose invasiva nos

pacientes intolerantes ao voriconazol e na redução de infecções intravasculares por espécies de *Candida* suscetível ao posaconazol, mas resistente ao fluconazol⁽³²⁾.

• Voriconazol

O voriconazol, em comparação com outros triazóis, tem atividade aumentada contra *Candida spp* e *Aspergillus spp*, sendo eficaz contra *Cryptococcus spp*, *Fusarium spp* e fungos endêmicos. As principais indicações do voriconazol são o tratamento da aspergilose invasiva, meningite criptocócica, candidemia não neutropênica, candidíase esofágica, candidíase disseminada e candidíase grave. Este medicamento é geralmente bem tolerado e a maioria dos efeitos adversos comuns são distúrbios visuais (por exemplo, percepção alterada da luz, acromatopsia e fotofobia) e alucinações, variando em efeitos leves e transitórios. Eles tendem a ser dependentes da dose, com apenas alguns casos de insuficiência hepática e morte relatados. Portanto, é recomendado monitorar a função hepática durante o primeiro mês de terapia⁽³³⁾.

• Isavuconazol

O isavuconazol é um dos mais recentes inibidores da enzima 14-alfa-demetilase pertencente à classe dos triazóis. Possui amplo espectro de ação, e boa biodisponibilidade e tolerabilidade. Foi aprovado pelo FDA para o uso de aspergilose invasiva e mucormicose. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas,

vômitos, diarreia, erupção cutânea e edema periférico. A hepatotoxicidade pode ocorrer raramente e, portanto, a função hepática deve ser monitorada, e apresenta contra-indicação para paciente com doença hepática grave. Ao contrário do voriconazol e posaconazol, a toxicidade renal não é um problema observado durante tratamento com o isavuconazol. Comumente, é o fármaco de escolha para pacientes que não toleram o voriconazol durante tratamento da aspergilose invasiva e como alternativa ao posaconazol no tratamento da mucormicose. O isavuconazol também tem atividade *in vitro* contra *Cryptococcus spp*, mas ainda há poucos estudos sobre as diferentes espécies ⁽³⁴⁾.

2.3. Equinocandinas

As equinocandinas, representada pela caspofungina (CSF), micafungina (MCF) e anidulafungina (ANF), bloqueiam a síntese de β -D-glucanos localizados na parede celular dos fungos. O alvo molecular das equinocandinas é UDP-glicose (1,3)-D-glucano-(3)-D-glucosiltransferase (comumente referido como - (1,3)-D-glucano sintase), que é responsável pela síntese de (1,3)-D-glucano (homopolímero de -D-glucopirranose, ligado por conexão - (1,3) - glicosídeo), um componente importante das paredes celulares de muitos fungos, que em conjunto com a quitina, conferem a forma e integridade da parede celular ⁽³⁵⁾. Essa classe é fungicida contra *Candida sp* e fungistática contra *Aspergillus spp*, respectivamente ⁽³⁶⁾.

As equinocandinas causam toxicidade de forma seletiva porque a parede celular é uma estrutura celular fúngica ausente nas células humanas. Devido ao seu amplo espectro de atividade, e poucos efeitos colaterais tem sido recomendada para tratamento das IFIs, sendo o tratamento de primeira linha em pacientes com infecção invasiva por *Candida*, particularmente em pacientes hemodinamicamente instáveis após tratamento prévio com triazóis ⁽³⁷⁾. Dentre os representantes da classe, a anidulafungina foi descoberta em 1970, e a caspofungina e da micafungina foram descritos em 1989 e 1990, respectivamente.

• Caspofungina

A agência de regulação norte americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a caspofungina em janeiro de 2001 como fármaco usado para prevenir infecções fúngicas em pacientes adultos. Em julho de 2008, foi aprovado para uso em crianças com mais de 3 meses de idade. A caspofungina é usada em pacientes neutropênicos com febre alta e suspeita de infecção fúngica. Pode ser usado para tratar candidíase esofágica, peritonite, abscesso intra-abdominal e infecções cavitárias causadas por diferentes espécies de *Candida*. Além disso, a caspofungina é usada como alternativa quando a terapia padrão com triazóis contra infecções causadas por *Aspergillus spp* não são eficazes ⁽³⁸⁾.

- **Micafungina**

Este fármaco foi aprovado pelo FDA em março de 2005 para tratar pacientes que sofrem de candidíase esofágica. Também é usada no tratamento profilático contra IFIs causados por espécies de *Candida* em pacientes submetidos à transplante de células-tronco hematopoéticas. Em 2013, este fármaco foi aprovado para pacientes pediátricos com 4 meses ou mais que sofrem de infecções por *Candida*. Além disso, foi recentemente aprovado para o tratamento de candidíase invasiva em pacientes com menos de 4 meses ⁽³⁹⁾.

- **Anidulafungina**

A anidulafungina foi aprovado em 2006 pelo FDA para tratamento de candidíase esofágica, candidemia e candidíase de tecidos profundos. Até o momento, não há muitos estudos sobre segurança e eficácia em crianças e pacientes com menos de 18 anos de idade. Um dos poucos estudos sobre o uso em pacientes pediátricos (de 1 mês a 2 anos) não relatou óbitos em decorrência do uso, sendo os parâmetros farmacocinéticos similares àqueles encontrados em adultos. Estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos relatam que mais de 60% dos pacientes com candidíase são tratados com essa classe, que também é recomendada como terapia de primeira linha contra *Candida auris* multirresistente. As equinocandinas não são utilizadas para infecções no trato renal ou urinário por *Candida auris*, devido ao fracasso

em atingir concentrações terapêuticas adequadas nos rins. Nos casos de infecções causadas por *Aspergillus spp*, as equinocandinas têm atividade fungistática e reduzem a invasão por danos ⁽²¹⁾. Apresenta efeitos colaterais semelhantes àqueles observados para fluconazol. As complicações mais comuns diretamente associadas podem incluir rubor, inchaço, erupção cutânea, coceira, tromboflebite, hipotensão e febre. Esses sintomas podem ser observados com as três equinocandinas, variando de paciente para paciente. As equinocandinas têm toxicidade embrionária; portanto, o uso de fármacos dessa classe deve ser evitado durante a gestação.

2.4. Análogo da pirimidina 5-fluorocitosina

O análogo da pirimidina, denominado 5-fluorocitosina (5 - FC), afeta a biossíntese de proteínas e de ácido desoxirribonucleico (DNA) ⁽²¹⁾. A 5-fluorocitosina foi planejada como antimetabólito para o tratamento do câncer, mas devido à baixa atividade antineoplásica, foi testado em outras células, o que levou à descoberta da sua atividade na terapia antifúngica combinada ⁽⁴⁰⁾. Em casos de criptococcose, por exemplo, a 5-FC é preparada juntamente com a amfB no tratamento de meningite, infecção disseminada ou infecção pulmonar moderada, associada ao fluconazol como terapia de consolidação.

No fungo, a 5-FC sofre reação de desaminação sendo convertido em 5-fluorouracil (5-FU) pela citosina desaminase. Em seguida, é incorporado

ao DNA, onde interfere na síntese do DNA. Além disso, o 5-FC pode ser convertido em trifosfato de 5-fluorouridina pelo monofosfato de 5-fluorouridina e difosfato de 5-fluorouridina. Em seguida, é incorporado ao RNA do fungo, onde interrompe o 'pool' de aminoácidos e impede a síntese de proteínas. Nos Estados Unidos, o 5-FC está disponível apenas na formulação oral, mas apresenta excelente biodisponibilidade com boa penetração no osso, fluido peritoneal e sinovial. Deve ser evitado durante a gravidez, sendo considerado pertencente à classe C pelo FDA. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com 5-FU. Os efeitos colaterais mais comuns incluem erupção cutânea, diarreia e elevação das enzimas hepáticas. O 5-FC é bem absorvido após administração oral, penetra bem nos tecidos corporais e é excretado principalmente pelos rins ⁽⁴⁰⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As IFIs ainda causam elevado número de mortes no mundo, principalmente em pacientes críticos com elevado grau de imunocomprometimento. Apesar das limitações dos fármacos utilizados na terapia, que incluem nefro e hepatotoxicidade toxicidades, capacidade de causar interações medicamentosas e inconveniências farmacocinéticas e/ou farmacêuticas demandam a busca por novos agentes terapêuticos. Esse fato, associado ao surgimento de cepas resistentes, crescimento de biofilmes e alto grau

de semelhança metabólica comparado ao hospedeiro tornam o cenário preocupante. A utilização racional dos fármacos atuais, bem como perspectivas para busca de novos agentes que atuem de forma seletiva contra as espécies fúngicas patogênicas e garantam a eficácia do tratamento e a segurança do paciente devem ser metas a serem estabelecidas a médio prazo no tratamento das IFIs.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – BRASIL) - Finance Code 001.

REFERÊNCIAS

1. Chang CC, Levitz SM. Fungal immunology in clinical practice: Magical realism or practical reality? *Med Mycol.* 2019;57:S294–306.
2. Blackwell M. The fungi: 1, 2, 3 ... 5.1 million species? *Am J Bot.* 2011;98(3):426–38.
3. Wardle DA, Lindahl BD. Ecology. Disentangling global soil fungal diversity. *Science.* 2014;346(6213):1052–3.
4. Pianalto KM, Alsbaugh JA. New horizons in antifungal therapy. *J Fungi.* 2016;2(4):10–2.
5. Denning D, Jugessur J. Hidden crisis : How 150 people die every hour from fungal infection while the world turns a blind eye. *Glob Action Fund Fungal Infect [Internet].* 2016;1–3. Available from: <https://www.gaffi.org/wp-content/uploads/GAFFI-Leaflet-June-2016-DWD-hidden-crisis.pdf>
6. Liu N, Tu J, Dong G, Wang Y, Sheng C. Emerging New Targets for the Treatment of Resistant Fungal Infections. *J Med Chem.* 2018;61(13):5484–511.
7. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007;45(4):321–46.
8. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *Aids.* 2009;23(4):525–

- 30.
9. Kapteyn JC, Hoyer LL, Hecht JE, Müller WH, Andel A, Verkleij AJ, et al. The cell wall architecture of *Candida albicans* wild-type cells and cell wall-defective mutants. *Mol Microbiol.* 2000;35(3):601–11.
10. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, Prevots DR, Williamson PR. Epidemiology of Cryptococcal Meningitis in the US: 1997-2009. *PLoS One.* 2013;8(2):e56269.doi: 10.1371/journal.pone.0056269. Epub 2013 Feb 15.
11. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi.* 2017;3(4).
12. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
13. Balasopoulou A, Kokkinos P, Pagoulatos D, Plotas P, Makri OE, Georgakopoulos CD, et al. Symposium Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma Globe - saving Treatments. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2017;17(1):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331284%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5354527%5Cnhttp://bmcpneumology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-11-49%5Cnhttp://bmcpneumology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886>
14. Terrero-Salcedo D, Powers-Fletcher M V. Updates in laboratory diagnostics for invasive fungal infections. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):1–11.
15. Nicole M. Revie1,†, Kali R. Iyer1,†, Nicole Robbins1 and LEC. Antifungal Drug Resistance: Evolution, Mechanisms and Impact. *Curr Opin Microbio.* 2018;45:70–6.
16. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(12):e383–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
17. Bergamo VZ, Lana DFD, Pippi B, Guerreiro ICK, Fuentefria AM. Novas tendências de combate ao biofilme de *Candida* em próteses dentárias. *Clin Biomed Res.* 2018;38(2):155–66.
18. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(10):645–57.
19. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens: Leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res.* 2014;78(2):110–6.
20. Alsphaug JA. New Spins on Old Drugs: Enhancing Activity of Antifungals. *Cell Chem Biol* [Internet]. 2020;27(3):255–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.03.001>
21. Carmona EM, Limper AH. Overview of Treatment Approaches for Fungal Infections. *Clin Chest Med.* 2017;38(3):393–402.
22. Kumar A, Zarychanski R, Pisipati A, Kumar A, Kethireddy S, Bow EJ. Fungicidal versus fungistatic therapy of invasive *Candida* infection in non-neutropenic adults: a meta-analysis. *Mycology* [Internet]. 2018;9(2):116–28. Available from: <https://doi.org/10.1080/21501203.2017.1421592>
23. Meletiadis J, Antachopoulos C, Stergiopoulou T, Pournaras S, Roilides E, Walsh TJ. Differential fungicidal activities of amphotericin B and voriconazole against *Aspergillus* species determined by microbroth methodology. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3329–37.
24. Zotchev S. Polyene Macrolide Antibiotics and their Applications in Human Therapy. *Curr Med Chem.* 2012;10(3):211–23.
25. Davis SA, Vincent BM, Endo MM, Whitesell L, Marchillo K, Andes DR, et al. Nontoxic antimicrobials that evade drug resistance. *Nat Chem Biol.* 2015;11(7):481–7.
26. Geißel B, Loiko V, Klugherz I, Zhu Z, Wagener N, Kurzai O, et al. Azole-induced cell wall carbohydrate patches kill *Aspergillus fumigatus*. *Nat Commun.* 2018;9(1):1–13.
27. Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2013;92(6):831–9.
28. McManus DS, Shah S. Antifungal drugs. *Side Eff Drugs Annu.* 2019;41:285–92.
29. Toon S, Ross C, Gokal R, Rowland M. An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29(2):221–6.
30. Clissold SM, Grant SP. Itraconazole A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Superficial and Systemic Mycoses. *Drugs.* 1989;37:310–344.
31. Boelaert J, Schurgers M, Matthys E, Daneels R, Van Peer A, De Beule K, et al. Itraconazole pharmacokinetics in patients with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(10):1595–7.
32. Courtney R, Sansone A, Smith W, Marbury T, Statkevich P, Martinho M, et al. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(2):185–92.
33. Malani AN, Kerr LE, Kauffman CA. Voriconazole: How to Use This Antifungal Agent and What to Expect. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(5):786–95.

34. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1558–65.
35. Kottom TJ, Limper AH. Cell wall assembly by *Pneumocystis carinii*: Evidence for a unique Gsc-1 subunit mediating β -1,3-glucan deposition. *J Biol Chem.* 2000;275(51):40628–34.
36. Patil A, Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(12):1635–60.
37. Aguilar-Zapata D, Petraitiene R, Petraitis V. Echinocandins: The Expanding Antifungal Armamentarium. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 6):S604–11.
38. Sandhu P, Lee W, Xu X, Leake BF, Yamazaki M, Stone JA, et al. Hepatic uptake of the novel antifungal agent caspofungin. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(5):676–82.
39. Carver PL. Micafungin. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1707–21.
40. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: A review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(2):171–9.