



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Isabel Patrícia Monteiro Guedes

Relatório de Estágio sob orientação da Dra. Rosa Maria da Cruz Cerveira e Monografia intitulada “Novos compostos antifúngicos em desenvolvimento clínico”, sob a orientação da Professora Doutora Vânia Maria Antunes Moreira Bimbo, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Isabel Patrícia Monteiro Guedes

Relatório de Estágio sob orientação da Dra. Rosa Maria da Cruz Cerveira e Monografia intitulada “Novos compostos antifúngicos em desenvolvimento clínico“, sob a orientação da Professora Doutora Vânia Maria Antunes Moreira Bimbo, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2023

Eu, Isabel Patrícia Monteiro Guedes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016181141, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “ Novos compostos antifúngicos em desenvolvimento clínico” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de julho de 2023.

Isabel Patrícia Monteiro Guedes

(Isabel Patrícia Monteiro Guedes)

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu marido, ele que nunca me deixou desistir ao longo destes anos, mesmo nos momentos que parece que eu já não dava mais e queria desistir, mas o Miguel sempre me puxou para cima, espero que tenhas muito orgulho em mim, eu consegui!

Aos meu filhotes , Letícia e Lourenço, por tanta compreensão, mesmo tão pequenos, pelas vezes que não os consegui ouvir e que tanto me custou!

Aos meus pais, por caminharem sempre a meu lado e me darem força.

À Professora Doutora Vânia que me orientou nesta monografia com tanta paciência e dedicação, foi para mim um exemplo de profissionalismo e bom coração!

À Dra. Rosa Maria pela oportunidade e todo o apoio oferecido ao longo do estágio demonstrando sempre um carinho e um ... está quase! Obrigada equipa da Farmácia Anadia.

Por último mas não menos importante agradeço aos colegas, professores e funcionários da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Na verdade um sonho realizado e tanto esperado... Coimbra o carinho levo comigo.

A todos obrigada do fundo do coração!

Índice

Resumo	5
Abstract	6

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Anadia

1. Introdução	8
2. Farmácia Anadia.....	9
3. Análise SWOT.....	9
3.1 Pontos Fortes	10
3.1.1 Localização, espaço e horário de funcionamento.....	10
3.1.2 Recursos Humanos.....	11
3.1.3 Serviços ao dispor do utente	11
3.1.4 Filosofia <i>Kaizen</i>	12
3.2 Pontos Fracos.....	12
3.2.1 Medicamentos e Preparação de Uso Veterinário.....	12
3.2.2 Medicamentos Manipulados.....	12
3.3 Oportunidades	13
3.3.1 Formações.....	13
3.3.2 Dispensa de medicamentos hospitalares nas FC	13
3.4 Ameaças.....	13
3.4.1 Concorrência	13
3.4.2 Falta de <i>stock</i> de medicamentos.....	14
4. Casos Clínicos	14
5. Conclusão	17
6. Bibliografia.....	18

Parte II - Monografia "Novos compostos antifúngicos em desenvolvimento clínico"

1. Introdução	21
2. Infecções Fúngicas.....	21
2.1 Dermatofitoses.....	22
2.2 Onicomicoses	23
3. Tratamentos mais comuns nas infecções fúngicas.....	24
4. Resistência aos antifúngicos.....	26
5. Novos fármacos antifúngicos mais promissores em desenvolvimento clínico	28
6. Conclusão	39
7. Bibliografia.....	40

Resumo

Nas últimas décadas, as infecções fúngicas têm tido um aumento progressivo de incidências, existindo uma necessidade de avanços no desenvolvimento de novos antifúngicos para o combate às resistências através da descoberta de novos alvos moleculares.

Evidenciando a minha curiosidade pelo tema “infecções fúngicas” e através de uma revisão bibliográfica, discuti o impacto e a pesquisa de novos agentes antifúngicos, que tem sido lenta e pouco explorada bem como a resistência aos medicamentos existentes.

Esta monografia vai discutir fármacos antifúngicos aprovados e em ensaios clínicos desde o início do século XXI, como por exemplo (i) caspofungina, a primeira equinocandina a ser aprovada para uso (em 2001) (as equinocandinas foram a classe de antifúngicos a ser descoberta em 1970; (ii) tavaborole, é um benzoxaborol que inibe a Leucil-tRNA-sintetase (aprovado pela FDA em 2014) (iii) isavuconazol, um triazol eficaz contra fungos dimórficos, leveduras e fungos (aprovado para uso em 2015); (iv) ibrexafungerp, inibidor da glucano sintetase (aprovado nos EUA em 2021); (v) manogepix; (vi) olorofim; (vii) opelconazol; e (viii) rezafungina. ¹³

No presente documento, para além da monografia, está descrito o relatório referente ao estágio curricular realizado em farmácia comunitária - Farmácia Anadia, tendo como base uma análise SWOT.

Palavras-chave: dermatofitoses; onicomicoses; novos fármacos antifúngicos; mecanismo de ação; resistências.

Abstract

In recent decades, fungal infections have had a progressive increase in incidence, and there is a need for advances in the development of new antifungals to combat resistance through the discovery of new molecular targets.

Evidencing my curiosity for the topic “fungal infections” and through a bibliographic review, I discussed the impact and research of new antifungal agents, which has been slow and little explored, as well as the resistance to existing drugs.

This work will discuss antifungal drugs approved and in clinical trials since the beginning of the 21st century, such as (i) caspofungin, the first echinocandin to be approved for use (in 2001) (echinocandins were the class of antifungals to be discovered in 1970); (ii) tavaborole, is a benzoxaborole that inhibits leucyl-transfer RNA synthetase (approved by the FDA in 2014) (iii) isavuconazole, a triazole effective against dimorphic fungi, yeasts and molds (approved for use in 2015); (iv) ibrexafungerp, glucan synthase inhibitor (approved in the US in 2021); (v) manogepix; (vi) olorofim; (vii) opelconazole; and (viii) rezafungin.

This document, in addition to the monograph, describes the report on the curricular internship carried out in a community pharmacy - Farmácia Anadia, based on a SWOT analysis.

Keywords: dermatophytosis; onychomycosis; new antifungal drugs; action mechanism; resistance.

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Anadia

Sob orientação da Dra. Rosa Maria Cerveira

I. Introdução

A atividade farmacêutica surgiu em Portugal desde 1449, em que os Farmacêuticos eram conhecidos por boticários. Tendo como funções a preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas e por esta razão, até há cerca de uma década, as farmácias eram denominadas Farmácias de Oficina. ¹

Progressivamente, a atividade do farmacêutico passou a centrar-se cada vez mais no cidadão, e no seu bem-estar, vindo a desenvolver-se serviços de apoio essencialmente à comunidade servida pela farmácia, passando assim a usar-se mais frequentemente a designação de Farmácia Comunitária. ¹ Neste seguimento surge cada vez mais a necessidade da vivência com a profissão bem como o contato com a farmácia comunitária que ao longo de 5 anos são fornecidos conhecimentos pertinentes para um excelente profissionalismo. A farmácia comunitária é um local de confiança e segurança, onde população recorre facilmente e é importante que o Farmacêutico tenha como dever cumprir o seu papel de forma exímia na promoção da saúde e bem-estar do utente, que passa por um ciclo desde a cedência de medicamentos à prestação de diversos serviços.

No âmbito do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, surge o estágio curricular, o qual realizei na Farmácia Anadia, sob a orientação de Dra. Rosa Maria da Cruz Cerveira, Diretora Técnica e Proprietária, durante o período de outubro 2022 a fevereiro 2023.

Este relatório de estágio encontra-se realizado de acordo com uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunies, Threats*) servindo de base para discussão crítica do meu estágio na Farmácia Anadia bem como uma maior experiência e conhecimento para exercer as minhas funções futuras como Farmacêutica.

2. Farmácia Anadia



Figura 1. Fachada principal da Farmácia Anadia. Fonte própria. ¹

A Farmácia Anadia é uma farmácia comunitária que se localiza atualmente na Estrada Nacional N.º 1, Edifício das Lages, Bl 4, Fr. BE, e que pertence ao concelho de Anadia. Tendo como Diretora Técnica Dra. Rosa Maria Cerveira.

Dispõe de uma excelente localização, espaço amplo e moderno, qualidade no atendimento e proximidade com o utente.

O seu público alvo abrange uma densidade populacional elevada, com utentes assíduos e “fiéis” desde faixas etárias mais novas às mais idosas, mas também utentes de passagem, uma vez que a farmácia está localizada num ponto estratégico de passagem.

A Farmácia Anadia dispõe de um horário de abertura entre as 9:00h e as 20h de segunda-feira a sexta-feira e aos sábados entre as 09:00h e as 13:00h. Tem ainda horário específico semanal, quando é a farmácia de serviço, das 9h às 21h.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de estratégia que permite fazer um diagnóstico e uma análise de diversas áreas de intervenção. É um método que se baseia na identificação de fatores internos e externos. Consideram-se fatores de ordem pessoal e internos, nomeadamente, os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*). Os fatores externos encontram-se ligados a aspetos institucionais e organizacionais, focando-se nas oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). ³

Através deste tipo de análise SWOT efetuei uma análise crítica do meu estágio curricular em farmácia comunitária, que se encontra resumido na seguinte tabela (Esquema I).



Esquema I. Resumo da análise SOWT relativa ao estágio curricular.

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Localização, espaço e horário de funcionamento

A Farmácia Anadia é uma farmácia comunitária situada em Anadia, encontra-se numa localização privilegiada com facilidade de estacionamento e próxima de diversos serviços, consultórios médicos, lares de idosos, bancos entre outros.

Este espaço tem uma localização estratégica de passagem o que permite um acesso fácil a toda a população residente e não. Tem como lema, o utente em 1º lugar, disponibilizando aos seus utentes dois gabinetes para um atendimento mais personalizado e individual.

A farmácia tem como horário normal das 9h às 20h de segunda-feira a sexta-feira e aos sábados das 9h às 13h. No entanto, quando se encontra de serviço permanente em semanas alternadas com as outras farmácias do concelho, está em funcionamento de sábado a sexta-feira (das 9h às 21h) incluindo o domingo.

Durante os dias normais tínhamos utentes de classes etárias mais velhas e fidelizados à farmácia, com histórico de vendas, sendo por norma mais fácil o atendimento.

É um espaço amplo, inovador e com uma organização pronta para receber os seus utentes. A área de atendimento é uma área com muita luz natural, alegre, atraente e bem organizada. Na área de atendimento os produtos encontram-se expostos nas suas respetivas seções de forma organizada e apelativa às “vendas por impulso”. A organização dos lineares foi feita de moda a separar os *Over-the-counter* (OTC's) de produtos dermocosméticos, puericultura, ortopédicos ou higiene oral.

3.1.2 Recursos Humanos

A Farmácia Anadia conta com uma equipa jovem e dinâmica que se apoia mutuamente e proporcionam um bom ambiente de trabalho, que me ajudaram e enriqueceram a minha pessoa ao longo do estágio.

Possui uma equipa de profissionais de saúde constituída por três farmacêuticos e dois técnicos auxiliares, todos com um espírito de cooperação que leva a uma partilha de conhecimentos muito forte que me abriu os braços e me deixou fazer parte integrante desta equipa.

3.1.3 Serviços ao dispor do utente

A Farmácia Anadia oferece uma variedade de serviços, de destacar serviço de nutrição, podologia, administração de medicamentos injetáveis e vacinas, entregas ao domicílio e Preparação Individualizada de Medicação (PIM) de forma a que o utente se sinta confortável e satisfeito. ²

O serviço de nutrição é disponibilizado por profissionais externos, no entanto é a farmácia que gere a marcação do utentes e os encaminha, no caso de necessidade.

Relativamente ao PIM, segundo a Ordem dos Farmacêuticos, define que é um serviço a partir do qual o Farmacêutico organiza as formas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, em dispositivos de múltiplos compartimentos, selado de forma estanque

na Farmácia e descartado após a sua utilização.² Este serviço consegue minimizar os riscos de engano e má utilização dos medicamentos.

Ao longo do estágio tive contato com os serviços, bem como a gestão de agendamento, identificando utentes candidatos para cada tipo de serviço.

3.1.4 Filosofia Kaizen⁴

Para uma melhoria contínua, apoio na gestão da farmácia e organização é utilizada a filosofia *kaizen* de forma a reduzir custos e aumentar a produtividade.

A Filosofia *Kaizen* baseia-se num “quadro” *Plan-Do-Check-Act* (PDCA). Neste quadro, são divulgadas todas as informações importantes para a *performance* da equipa tais como recados, campanhas em vigor, próximas formações e outras informações consideradas relevantes.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Medicamentos e Preparação de Uso Veterinário

O aconselhamento de medicamentos para uso veterinário não é muito solicitado, no entanto existe uma lacuna de conhecimento. Mesmo com a escassa solicitação a formação nesta área é necessária melhorando assim a prestabilidade e conhecimento no atendimento ao balcão. Este serviço conta com um apoio de um médico veterinário que nos ajuda no aconselhamento através de uma chamada telefónica.

3.2.2 Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado define-se como “qualquer fórmula preparada em farmácia hospitalar ou de oficina segundo receita médica (fórmula magistral) ou segundo as indicações de uma farmacopeia ou formulário (fórmula oficial), destinado a ser dispensado a um determinado doente.”³

Na Farmácia Anadia existe um laboratório devidamente equipado para a preparação de medicamentos manipulados no entanto devido à baixo solicitação do serviço, resulta muitas vezes num desperdício de matérias-primas.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Formações

O papel do farmacêutico é cada vez mais exigente a nível de conhecimentos o que requer uma formação contínua devido à diversidade de produtos e novidades que a farmácia recebe diariamente, e assim poderemos conseguir aconselhar o utente com confiança e qualidade.

Durante este estágio tive a oportunidade de assistir a formações dentro da farmácia e externas, organizadas por cada marca, essencial a uma conhecimento fundamentado e rico. Uma das áreas trabalhadas a nível de formações é a dermocosmética a fim de apresentar os produtos e a oportunidade de experimentar as diferentes galénicas para um melhor aconselhamento.

3.3.2 Dispensa de medicamentos hospitalares nas FC

A Farmácia Anadia faz parte do Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade, que com a pandemia, teve de ser reinventado de forma a apoiar o utente. Devido à situação pandémica até então vivida houve a necessidade alteração do fluxo de doentes aos hospitais e a farmácia passou a ser a ponte de ligação entre o utente e o hospital na cedência de medicamentos hospitalares.

Os medicamentos chegam as farmácias devidamente identificados e acondicionados em sacos pretos e o utente faz o levantamento trazendo com si a identificação necessária para os levantar.

3.4 Ameaças

3.4.1 Concorrência

A localização da farmácia é boa, acompanhando uma estrada com muito movimento e centralizada a nível de serviços envolventes, no entanto encontra-se em frente a uma grande superfície comercial - Hipermercado Modelo Continente onde se encontra um espaço de venda Medicamento Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) bem como produtos de puericultura, dermocosméticos, higiene e nutrição. Para se poder destacar e diferenciar a Farmácia Anadia foca-se no profissionalismo e qualidade no aconselhamento.

3.4.2 Falta de stock de medicamentos

Durante o meu estágio fui-me apercebendo que a constante falta de determinados medicamentos era constante, ou por stocks mínimos e máximos mal definidos ou mesmo por se encontrarem esgotados e nível nacional.

Para apoiar os utentes, de forma e que não lhe falte medicação, foi criada uma linha de apoio telefónica e gratuita (1400) que informa o utente qual a farmácia mais próxima que tem o medicamento disponível.

A gestão de stock requer uma grande experiência bem como uma visão perspectiva do mercado importantes para garantir o medicamento na hora certa na farmácia.

4. Casos Clínicos

Caso Clínico I - Eritema da fralda

Uma utente do sexo feminino dirige-se à farmácia queixando-se que o seu bebé de 8 meses estava com a zona da fralda irritada e que já não sabia o que havia de aplicar ao bebé uma vez que já tinha comprado diferentes marcas e nada tinha resultado, a lesão estava cada vez maior e disse-me que tinha forma de borboleta, pelo que interpretei que já não era apenas uma dermatite da fralda mas já com início de infecção fúngica. Aconselhei uma pomada reparadora para a muda da fralda, Nutraisdin® AF, que para além de conter óxido de zinco, contém também nitrato de miconazol. Esta pomada é para ser aplicada em cada muda de fralda na pele limpa e seca. Após os sete dias, aconselhei o uso da pomada reparadora da mesma gama, mas que contem apenas o óxido de zinco com uma ação cicatrizante, Nutraisdin® Zn40. Como medidas não farmacológicas aconselhei-a a lavar a zona com água tépida e limpar com compressas de tecido não tecido, em toques leves, de forma a zona a ficar bem seca.

Caso Clínico II - Infecção urinária

Uma utente do sexo feminino de 48 anos de idade com 3 filhos dirige-se à farmácia, encontra-se ansiosa e queixa-se de ardor ao urinar e “sensação de peso” e crise renal refere que tem Infecções do Trato Urinário (ITU) de repetições há cerca de 1 ano, e que não apresenta grande melhoria após o tratamento com antibiótico oral, no entanto referiu que havia um medicamento que comprava muitas vezes e que só trazia uma saqueta que se sentia bem melhor quando tomava. Perante a situação verifiquei que o medicamento referenciado era Fosfomicina 3g, 1 saqueta, ou seja, antibiótico e como tal MSRM e proibido de dispensar

sem prescrição médica. ⁶ Expliquei a situação à utente e aconselhei a toma de Cistisil[®], 1 comprimido de 12 em 12 horas após as refeições com um grande copo de água, uma vez que contém arando vermelho, cavalinha, uva ursina e fruto - Oligossacáridos(FOS). Aconselhei também o uso de um produto de higiene íntima de uso diário, Eucerin[®] Intim, de forma a regular o ph vaginal bem como a importância da ingestão de pelo menos 1,5L a 2L de água por dia. Referi que caso não houvesse melhoria dos sintomas devia dirigir-se ao médico.

Caso Clínico III - Trauma oftálmico

Utente do sexo masculino de 62 anos de idade dirige-se à farmácia após ter batido com um tronco de uma árvore no olho. Após visualizar percebi que estava vermelho a lacrimejar mas o senhor não se queixava de dor, apenas de um incómodo e desconforto e que vinha buscar uma pomada que o vizinho lhe tinha dito que era muito boa e que costumava ter sempre em casa para esse tipo de situações apresentando a tampa da caixa da pomada oftálmica, onde li - Terricil[®].⁶ Expliquei ao utente que a pomada que estava a referir é um antibiótico, MSRM que não pode ser vendido sem uma prescrição médica no entanto que o podia aconselhar com outro medicamento também apropriado para a situação. Aconselhei a solução oftálmica Desodrop[®], 2 gotas no olho 2 a 3 vezes por dia, que tem uma ação protetora, calmante e lubrificante da superfície ocular uma vez que contém hipromelose e lipossomas. Como medidas não farmacológicas expliquei que deve limpar previamente os olhos com os toalhetes oftálmicos Farline[®], lavar bem as mãos antes de usar, agitar o frasco muito bem e aplicar as gotas. É aconselhado usar óculos de sol uma vez que o olho está mais sensível.

Caso Clínico IV - Acne

Uma jovem com 18 anos dirige-se à farmácia afirmando que pretende um aconselhamento dos produtos mais indicados para o seu tipo de pele, refere que é sempre um problema para escolher um creme porque a pele dela é sempre muito oleosa, mais na zona T do rosto, que tinha ainda pontos negros e borbulhas com alguma inflamação. A primeira pergunta que fiz foi, qual o cuidado de higiene que usa diariamente para lavar o rosto, e a jovem disse-me que não ligava muito ao gel que nem sabia muito bem qual é que tinha lá, no entanto expliquei-lhe que para o creme poder penetrar na pele deve utilizar um bom gel lavante e que não fazia sentido eu estar-lhe a aconselhar o creme sem o gel. Aconselhei-lhe a gama da Avène Cleanance+[®], e que todos os dias de manhã e à noite lavar a cara com o gel de limpeza sem sabão, essencial para limpar, purificar e equilibrar a tez. Que após a limpeza

deve colocar o creme Cleanance® de manhã e à noite, que contém SPF 30 de proteção solar cidadania , mas caso a exposição solar seja mais forte, aconselho o uso do Cleanance® solar 50+.

Caso Clínico V - Alergia

Utente do sexo masculino, com 28 anos de idade, dirige-se à farmácia para solicitar algo que lhe diminua os sintomas das alergias. Relata que todos os anos tem alergias na primavera, mas de momento não tem nada em casa que o ajude.

Refere como sintomas espirros, comichão e pingos no nariz, às vezes, olhos a lacrimejar. Perante a sintomatologia descrita aconselhei a toma de Telfast 120®, tomando um comprimido diário preferencialmente à noite. O Telfast 120® é um anti-histamínico de 2ª geração e possui como princípio ativo o cloridrato de fexofenamida, um antagonista específico do receptor H1, que por não atravessar a barreira hematoencefálica não possui ação sedativa. . Aconselhei ainda a utilização concomitante de Vibrocil Anti-Alergias® por possuir na sua composição um corticosteróide, o propionato de fluticasona, que vai ajudar a melhorar o corrimento nasal. Aconselhei como medidas farmacológicas, fazer lavagem nasal diária com Rhynomer® Força 2 Spray Nasal, que é constituído por água do mar isotónica e estéril, antes de fazer a aplicação de Vibrocil Anti-Alergias® assoar o nariz antes da aplicação , agitar o frasco e realizar duas aplicações em cada narina, uma vez por dia, de preferência de manhã.

5. Conclusão

O estágio na Farmácia Anadia permitiu-me aprofundar alguns conhecimentos, mas também me permitiu reviver uma experiência pela qual já tinha passado já tinha passo no papel de Técnica de Farmácia.

Através do sistema informático SIFARMA® 2000 e o novo módulo de atendimento que está a ser desenvolvido para um apoio à gestão da farmácia.

Posso concluir que os objetivos iniciais foram cumpridos, adquirindo conhecimentos importantes para a execução da prática e que adquiri os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, transmitidos pelas diferentes disciplinas, aumentando a minha motivação e entusiasmo para esta nova fase , de ser Farmacêutica.

Apesar de todo o rigor prestado, durante as atividades foram cometidos alguns erros que foram minimizados com a ajuda dos orientadores mas que me ajudaram a aprender e a aperfeiçoar todo o trabalho desempenhado.

Considero que fui assídua e pontual, respeitando sempre a equipas técnica, sem as mesmas não seria possível o conhecimento e interação.

Penso ter cumprido os meus deveres, onde obtive um balanço extremamente positivo desta nova experiência.

6. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido 16 mar. 2023] <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunita>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Preparação Individualizada da Medicação (PIM)** [Acedido 16 mar. 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f
3. TEOLI, D., SANVICTORES, T., AN, J. **SWOT Analysis**. (2022) PMID: 30725987.
4. GOYAL, Simran; LAW, Elizabeth - **An introduction to Kaizen in health care**. British Journal of Hospital Medicine. ISSN 0028-4793. 80:3 (2019) 168–169.
5. INFARMED I.P. - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento: FosfomicinavGeneris 3000 mg Granulado para solução oral**. [Acedido a 16 de maio de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. INFARMED I.P. - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Terricil para uso oftálmico**. [Acedido a 20 de maio de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Parte II

Monografia

“ Novos compostos antifúngicos em desenvolvimento clínico”

Sob orientação da Professora Doutora Vânia Moreira Bimbo

Abreviaturas

DHODH - diidroorotato desidrogenase

EA - efeitos adversos

FDA - Food and Drug Administration

GPI - glicosilfosfatidilinositol

IFD - doença fúngica invasiva

MIC - concentração mínima inibitória

MOA - mecanismo de ação

NRPS - peptídeo sintase não ribossómico

I. Introdução

Nas últimas décadas, as infecções fúngicas têm tido um aumento progressivo de incidências e, são cada vez mais comuns. As infecções fúngicas que são patologicamente relevantes podem ser categorizadas em dois tipos principais: infecções fúngicas superficiais e infecções fúngicas invasivas. As infecções superficiais afetam a pele, membranas das mucosas e tecidos queratinosos, o que pode causar diversas doenças e infecções por dermatófitos. As infecções fúngicas invasivas afetam áreas do corpo, tal como a corrente sanguínea, órgãos (pulmões, fígado e rins) e o sistema nervoso central. Os indivíduos imunocompetentes e imunocomprometidos estão mais predispostos a infecções fúngicas invasivas devido á quantidade de fungos oportunistas existentes no meio ambiente. ¹

A descoberta de medicamentos antifúngicos é desafiante, os mecanismos de ação (MOA) não são muito variados, o que reduz o número de alvos específicos a serem estudados. Portanto, é essencial identificar mecanismos bioquímicos exclusivos dos fungos como alvos de descoberta de medicamentos, a fim de desenvolver a(s) próxima(s) geração(s) de terapias antifúngicas.

2. Infecções Fúngicas

Em todo o mundo existem mais de seis milhões de espécies de fungos, mas menos de 1% são conhecidos por infectar os humanos. ² Os fungos fazem parte da vida do ser humano, existem fungos bons para o meio ambiente e fungos patogénicos que leva a um aumento número de infecções fúngicas.

A maioria dessas infecções fúngicas são superficiais, e afetam o cabelo, a pele e as unhas , mas algumas espécies podem causar doenças graves e possível morte. ²

As infeções fúngicas (micoses) superficiais causam cada vez maior mortalidade e morbidade, tendo um grande impacto mundial com elevada prevalência. ³ As infeções fúngicas não afetam apenas diretamente o ser humano mas estão relacionadas indiretamente com a segurança alimentar, causada pela contaminação dos alimentos e propagação de infeções.⁴ De facto, as migrações contínuas e o turismo de massas têm contribuído para a mudança nas tendências epidemiológicas aumentando este tipo de infeções, mas também as mudanças climáticas e o aumento da temperatura global. ^{4,5} Estima-se que as infeções fúngicas afetam mais de um milhar de milhão de pessoas e matam mais de 1,5 milhões de pessoas anualmente. Podemos destacar os Estados Unidos, estima-se que as doenças fúngicas custem

mais de 7,2 mil milhões de USD por ano, tendência que deve continuar aumentar à medida que os estudos vão sendo aprofundados. ²

A prevalência mundial global de onicomicose na população em geral é de aproximadamente 5,5%, aumentando com a idade, com base em estudos epidemiológicos publicados recentemente, havendo no entanto evidência de que a prevalência está a aumentar, colocando novas populações em risco, possivelmente devido ao aumento da esperança média de vida, uso de calçados modernos oclusivos, aumento da prevalência de obesidade e aumento da urbanização. ^{5,9}

2.1 Dermatofitoses

O tema das infeções fúngicas não é amplamente reconhecido. Embora este tipo de infeções não seja letal, comprometem a qualidade de vida dos pacientes infectados. ⁶

A dermatofitose tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes que afeta aspectos psicológicos, económicos e sociais, e está associada a ansiedade, depressão e baixa autoestima, principalmente devido ao desconforto provocado pelo prurido e problemas cosméticos. ⁶

“O ditado “conheça seu inimigo” deve ser o foco da pesquisa de fungos.” ⁶

Os dermatófitos são bolores (um tipo de fungo) onde estão incluídos fungos patogénicos que têm uma grande afinidade para estruturas queratinizadas, alimentando-se da proteína queratina, e afetam a qualidade de vida da população em geral. ⁷

As micoses das unhas e da pele, causadas principalmente por fungos conhecidos como dermatófitos, são as infeções fúngicas mais comuns. ⁶

Uma curiosidade relatada, casos de *tinea faciei* (ou *tinea* de máscara) foram relatados na Índia, associados ao aumento do uso de máscaras faciais para evitar a contaminação durante a recente pandemia de COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 bem como o aumento da prevalência de mucormicose. ^{6,8}

As necessidades clínicas de medicamentos antifúngicos na atualidade não estão a ser devidamente atendidas o que leva a pertinência da abordagem do tema.

Os principais fungos responsáveis pelas infeções fúngicas superficiais são os dermatófitos do género *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* sendo que a *tinea* é a infeção com umavariada maior de manifestações clínicas, que afeta a pele, unhas e cabelos (Figura 2). ^{5,7}

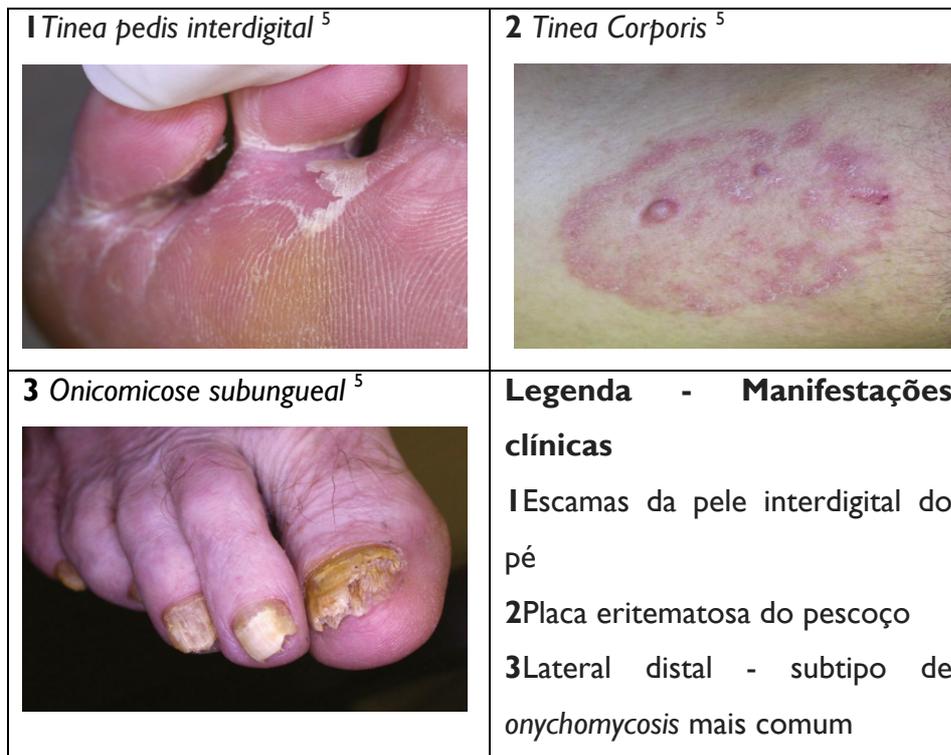


Figura 2 - Manifestações clínicas de infecções fúngicas.

2.2 Onicomicoses

A Onicomicose é uma infecção fúngica da unidade ungueal, tendo como manifestação clínica mais relevante a descoloração das unhas das mãos e/ou pés, escamação branca, hiperqueratose e onicólise, tendo como exemplo *Onicomicose subungueal* (Figura 2). As onicomicoses são causadas, na sua maioria por dermatófitos, prevalecendo em 90% das unhas do pé e 75% das unhas da mão. Este tipo de infecção fúngica é adquirida através do contato direto das unhas com dermatófitos ou leveduras, e como a unidade ungueal não tem imunidade eficaz mediada por células, é suscetível a infecção fúngica, podendo disseminar para as outras unhas. ⁹

Atualmente, temos como tratamento de primeira linha a terbinafina oral, seguido o itraconazol oral, sendo que apresentam efeitos adversos significativos. De um modo geral, a monoterapia tópica pode ser considerada uma opção terapêutica, leve a moderada, em onicomicoses, quando os agentes antifúngicos orais são contra-indicados ou intolerados. ^{9,10}

Tabela I - Lista de medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e respectivas taxas de eficácia no tratamento. ¹⁰

Medicamentos orais	Tratamento parcial	Tratamento completo
Terbinafina	70%	38%
Itraconazol	54%	14%
Tavaborole	31.1%	6.5%
Efinaconazol	53,4–55,2%	15,2–17,8%

Os antifúngicos orais são recomendados para todos os tipos de onicomicose, especialmente quando afeta várias unhas, maior ou igual a 50% da unha é afetada ou a matriz ungueal está afetada. Antifúngicos orais, quando usados em combinação com antifúngicos tópicos, aumentam a taxa de eficácia e eficiência do tratamento. A terapia combinada pode ser usada sequencialmente ou em paralelo. O regime de tratamento deve ser adaptado a cada paciente individualmente.

3. Tratamentos mais comuns nas infecções fúngicas

Os tratamentos existentes são longos, com vários efeitos adversos levando ao abandono do tratamento completo, levando a recaídas e nova manifestação da sintomatologia. ⁶

De um modo geral, os medicamentos usados para o tratamento da dermatofitoses visam a via da biossíntese do ergosterol, especificamente em enzimas relacionadas com a biossíntese deste esterol principal da membrana fúngica, de forma a que haja uma estratégia de morte celular. A terbinafina é um inibidor da esqualeno epoxidase com atividade fungicida, altamente eficaz contra dermatófitos. Os azóis, como itraconazol e fluconazol, também podem ser usados para o tratamento da dermatofitose. Ambos são agentes antifúngicos do tipo triazol com atividade antifúngica e inibem a enzima 14α - Lanosterol desmetilase. ⁶

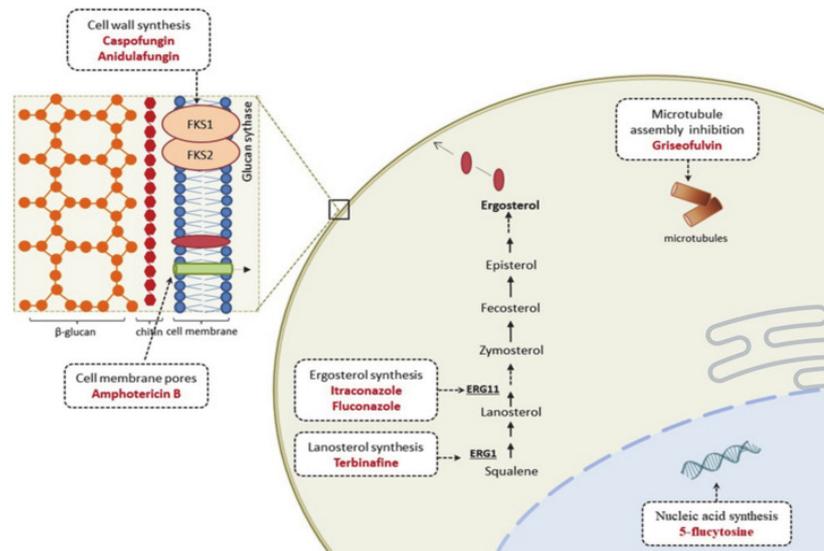


Figura 3 - Modo de ação dos antifúngicos. ⁶

Os antifúngicos estão limitados a algumas classes de medicamentos, incluindo alilaminas, polienos, azóis, equinocandinas e outros agentes, tal como a griseofulvina e 5-flucitosina (Figura 3). No entanto as equinocandinas e 5-flucitosina são usadas apenas para infecções fúngicas invasivas e não para dermatofitoses. ⁶

Atualmente, existem apenas três classes de medicamentos, nomeadamente polienos, azóis e equinocandinas, aprovados para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, e a eficácia destas classes está cada vez mais comprometida pelo desenvolvimento de resistência dos medicamentos em diferentes regiões do mundo. ^{1,3,11}

Estas três classes de medicamentos (Figura 4) atuam num número limitado de alvos celulares o que compromete a sua ação e a eficácia dos tratamentos. Independentemente do local ativo da molécula, ambas as classes levam à inibição da biossíntese do ergosterol. ⁷

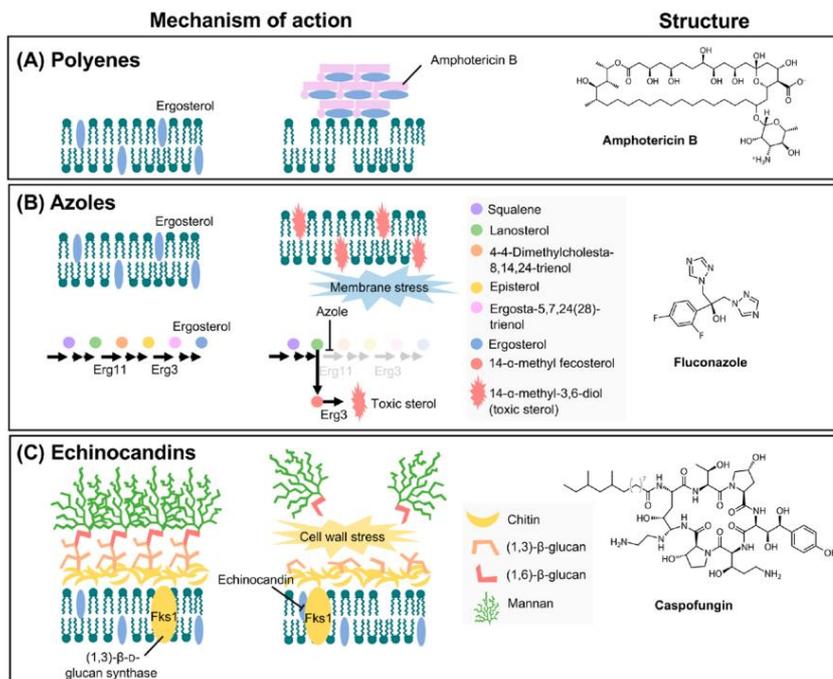


Figura 4 - Mecanismos de ação das principais classes de antifúngicos. (A) Os polienos, como a anfotericina B, atuam como uma “esponja de esteróis” fungicida, formando agregados extramembranosos que extraem o ergosterol das bicamadas lipídicas. (B) Os azóis exercem atividade fungistática inibindo a enzima lanosterol 14- α -desmetilase, o que leva a um bloqueio na síntese de ergosterol e à acumulação de intermediários tóxicos para os fungos. (C) As equinocandinas impedem a síntese de (1,3)- β -D-glucano inibindo a (1,3)- β -D-glucano sintase, o que resulta em uma perda de integridade da parede celular. ¹¹

O ergosterol é um componente essencial das membranas celulares fúngicas que determina a fluidez, permeabilidade e atividade das proteínas associadas à membrana. A biossíntese de ergosterol é uma via complexa e altamente consumidora de energia que envolve a participação de muitas enzimas. ^{7, 12}

4. Resistência aos antifúngicos

Embora a resistência aos polienos permaneça extremamente rara, a resistência aos azóis e equinocandinas é prontamente documentada. Em particular para os azóis, foi relatada em várias regiões do mundo, especialmente nos Estados Unidos, Europa, Ásia e Austrália. ^{1,4,11}

Os polienos (A), como a anfotericina B, tem como alvo o ergosterol, ao qual se liga e provoca a formação de poros na membrana, facilitando a saída de íons, que leva a morte das células. Os azóis (B) bloqueiam a biossíntese do ergosterol, inibindo alguns passos da biossíntese do mesmo. As equinocandinas inibem a biossíntese da parede celular fúngica. ⁴

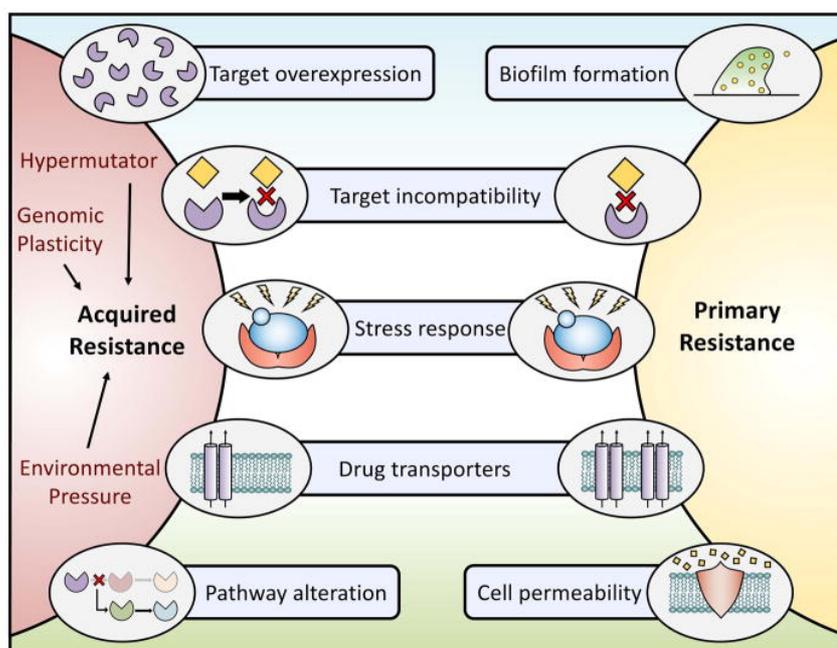


Figura 5 - Relação entre os mecanismos de resistência adquirida e primária. ⁴

O desenvolvimento de resistência pode ocorrer através de vários mecanismos. Exemplos (Figura 5) incluem substituição de aminoácidos no local ativo que impedem a ligação ao fármaco, sinalização através de vias de resposta ao stresse, regulação ascendente das bombas de efluxo ou alteração nas vias celulares. A resistência adquirida pode ser acelerada por vários fatores, incluindo, entre outros, a plasticidade fenotípica de um organismo, a existência de pressões ambientais que se tornam resistentes a fungicidas agrícolas, que leva também à resistência cruzada. A resistência primária é adquirida através de vários mecanismos que se sobrepõem àqueles implicados na resistência adquirida, incluindo incompatibilidade de alvo, sinalização de resposta ao stresse e superexpressão da bomba de efluxo. O efeito combinado destes mecanismos leva à seleção de organismos cada vez mais resistentes.

O problema crescente na medicina, é que para além da capacidade de adquirir resistência através de mutações ou alterações fenotípicas, certas espécies fúngicas são resistentes a antifúngicos (Figura 5).

A fim de desenvolver as próximas gerações de antifúngicos é essencial identificar mecanismos bioquímicos exclusivos dos fungos como alvos de descoberta de medicamentos.¹³

Um antifúngico deve idealmente ter as seguintes propriedades: (i) toxicidades/efeitos secundários mínimos; (ii) propriedades farmacoterapêuticas direcionadas; (iii) atividade

correspondente a vias primárias e alvos específicos de fungos; (iv) efeitos que são preferencialmente fungicidas.¹³

Será relevante para a saúde global a abordagem de novas estratégias terapêuticas fundamentais no combate a este tipo de infecções.^{4,11}

5. Novos fármacos antifúngicos mais promissores em desenvolvimento clínico

Cada vez mais surge a necessidade de mais opções de medicamentos antifúngicos mas o surgimento de resistências, cada vez mais é maior, causada pela pressão seletiva do aumento do uso de agentes antifúngicos em profilaxia e agricultura. Apesar da necessidade de mais opções de medicamentos antifúngicos, não surgiu nenhuma nova classe de medicamentos antifúngicos nas últimas duas décadas, havendo uma visão futura e confiante, com uma série de novas classes de antifúngicos no desenvolvimento clínico em estágio final, que poderão vir a surgir novos fármacos.^{14, 15, 16,22}

Esta monografia vai discutir os antifúngicos mais promissores, mas que se encontram em desenvolvimento clínico. Alguns desses compostos estão representados na Figura 6.

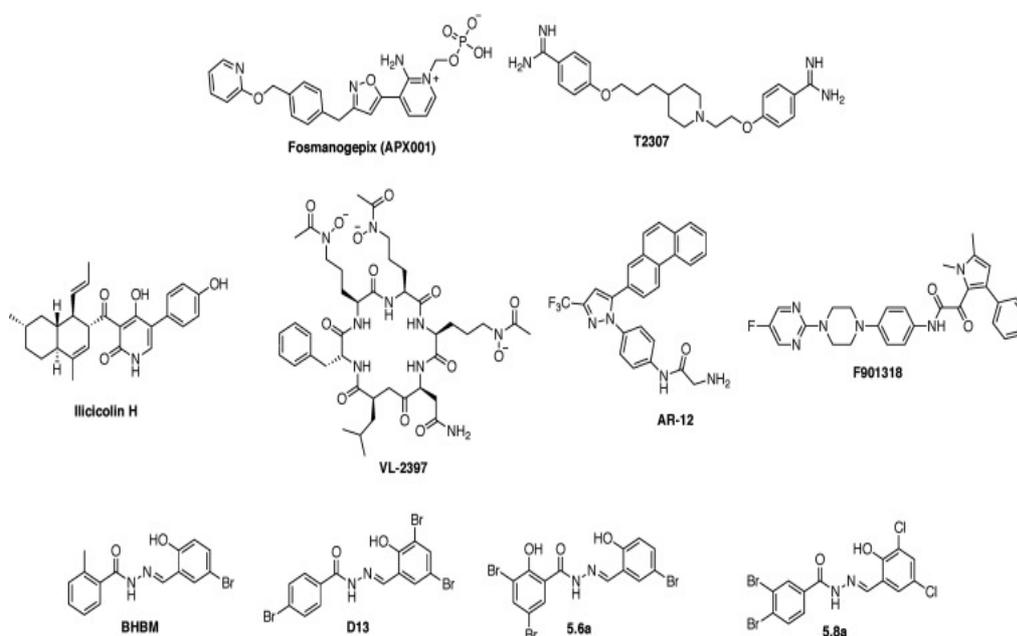


Figura 6 - Estruturas dos agentes antifúngicos em desenvolvimento mais representativos das duas últimas décadas.¹³

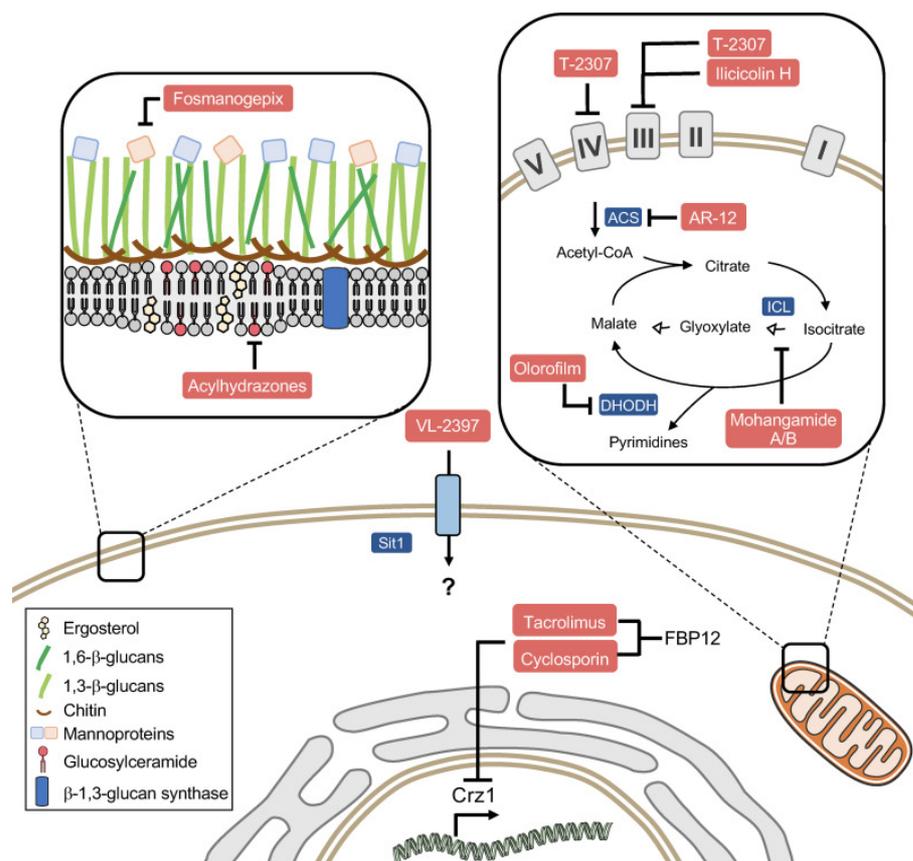


Figura 7 - Novos medicamentos e alvos antifúngicos. T-2307 e ilicicolina H agem inibindo os complexos de cadeia respiratória mitocondrial, olorofilin e mohangamidas têm como alvo enzimas relacionadas com o metabolismo. ¹³

FOSMANOGEPIX/MANOGEPIX - APX001

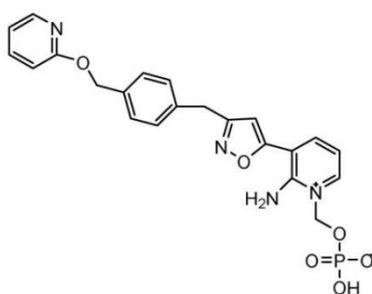


Figura 8 - Estrutura química do Fosmanogepix. ¹³

Fosmanogepix (Figura 8) é um antifúngico desenvolvido pela Amlyx Pharmaceuticals. É um pró-fármaco, que tem como alvo a enzima GwtI que catalisa um dos primeiros passos na via de biossíntese ancorada ao glicosilfosfatidilinositol (GPI). Sendo que Manogepix é a porção ativa do agente investigativo - Fosmanogepix. As proteínas ancoradas em GPI são encontradas em organismos eucariotas, desempenhando um papel crucial na adesão fúngica

às células hospedeiras (Figura 7). A inibição do GwtI impede a localização adequada dos proteoglicanos, que são essenciais para a integridade da parede celular e o crescimento de fungos. Fosmanogepix inibiu o crescimento de leveduras como *Candida spp.* e *C. neoformans*. Além disso, o fosmanogepix impediu a acilação de inositol do GPI em *C. albicans* e *A. fumigatus*, mas não em células humanas, sugerindo que o composto é seletivo em relação às células fúngicas. Em modelos de murinhos, os dados experimentais realizados com APX001 e APX001A apresentaram elevadas taxas de sobrevivência e níveis reduzidos de colônias de fungos no pulmão, rim e cérebro. Fosmanogepix foi bem tolerado quando administrado por via oral ou intravenosa em estudos clínicos de fase I e recebeu *status* acelerado pela FDA em setembro de 2019 para o tratamento de sete infecções fúngicas invasivas, incluindo candidíase, aspergilose, scedosporiose, fusariose, mucormicose, criptococose e coccidioidomicose. Está atualmente em ensaio clínico de fase II para candidíase invasiva (Tabela 2).^{13,17}

Tabela 2 - Tabela comparativa de novos compostos antifúngicos. ¹³

Agente	Classe	MOA	Espetro	Ensaio Fase II ou III	Vantagens
Fosmanogepix (APX001)		Inibe a enzima GwtI para interromper a âncora do GPI pós-tradução Proteína modificação	<i>Candida spp.</i> , exceto <i>C. krusei</i> <i>Cryptococcus spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i>	Está em andamento Tratamento de IFIs devido a <i>Aspergillus spp</i> Tratamento de candidíase devido a <i>C. auris</i>	Ampla espectro e ativo contra fungos altamente resistentes
Olorofim (F901318)	Orotomidas	Inibe a biossíntese da pirimidina e enzima DHODH	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Coccidioides spp.</i>	Em andamento Tratamento de IFIs devido a fungos resistentes	Altamente resistente
Opelconazol	Triazóis	Inibe a formação do ergosterol	Aspergilose invasiva Aspergilose broncopulmonar alérgica Aspergilose pulmonar crónica	Está em andamento numa pequena gama de aplicação em termo de população e doentes	Tratamento de infeções invasivas

Tabela 2 (continuação) - Tabela comparativa de novos compostos antifúngicos. ¹³

Agente	Classe	MOA	Espetro	Ensaio fase II ou III	Vantagens
Ibexafungerp	Triterpenóide	Inibidor de glucano sintase	Candidíase invasiva incluindo <i>C. auris</i> e <i>C. Glabrata</i> Aspergilose pulmonar invasiva resistente <i>Aspergillus spp.</i>	Ensaio em andamento na candidíase vulvovaginal moderada a grave	
Rezafungina		Inibição do complexo enzimático da parede celular β -1,3-D-glucano sintase	Candidíase invasiva	Estão em andamento para avaliar o uso terapêutico e o potencial para prevenir IFD e outras candidíases invasivas	Tempo de meia-vida consideravelmente mais longa comparando com a molécula -mãe Anidulafungina
Tavaborole	Oxaborole	Atua na síntese de proteínas no fungo, inibindo a síntese de ergosterol	Onicomicose das unhas dos pés <i>Tinea unguium</i>		Margem de segurança

Mecanismo de Ação - MANOGEPIX

Este fármaco tem um novo mecanismo de ação que visa a maturação da proteína ancorada ao GPI através da inibição da enzima fúngica GwtI, uma aciltransferase de inositol que é essencial para a ligação de manoproteínas na membrana. As manoproteínas ancoradas em glicosilfosfatidilinositol facilitam que os fungos adiram às superfícies mucosas e epiteliais dentro do hospedeiro antes da colonização e infecção. Algumas adesinas fúngicas e fatores de virulência são derivados de proteínas ancoradas em GPI. A ação do manogepix parece ser seletiva do fungo em questão, pois não inibe a acilação do inositol humano.¹⁶

Estudos demonstram que existe atividade *in vitro* contra membros dos complexos de espécies *Fusarium oxysporum* e *Fusarium solani*, que podem causar doença invasiva em doentes imunocomprometidos. A doença é causada por uma vasta gama de infecções em humanos, incluindo ceratite (inflamação da córnea) e onicomicoses.^{17,21}

OLOROFIM - F901318

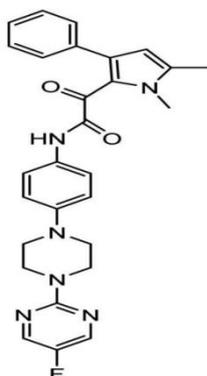


Figura 9 - Estrutura química do Olorofim.¹³

Olorofim, desenvolvido pela F2G, Inc., (Manchester, Reino Unido) é membro de uma nova classe de drogas antifúngicas chamada - Orotomidas. Olorofim tem como alvo a enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH) que está envolvida na biossíntese das pirimidinas que atuam como precursores estruturais das moléculas necessárias para a síntese de DNA/RNA, parede celular e fosfolipídios, desempenhando assim um papel importante e com demonstração na virulência fúngica. F901318 mostrou atividade potente contra fungos, como espécies de *Aspergillus*, e fungos dimórficos, como *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*. Olorofim não parece ter nenhum efeito sobre as enzimas CYP450 e tem um baixo potencial para interações medicamentosas, podendo ter um papel importante no tratamento de micoses endêmicas.^{13,15,17} O DHODH é um alvo único do

fármaco, o que torna menos provável o impacto por outros mecanismos de resistência adquiridos. O alvo fúngico DHODH difere significativamente do DHODH humano, minimizando a toxicidade do fármaco baseadas neste alvo (Tabela 2).^{15,19}

Mecanismo de Ação - OLOROFIM

Olorofim inibe o crescimento fúngico através da inibição da enzima DHODH fúngica envolvida na síntese de pirimidina e sem qualquer reatividade cruzada significativa com a DHODH humana, o que provoca uma limitação dos compostos na toxicidade do fármaco alvo. Olorofim tem baixa solubilidade em água e é altamente ligado a proteínas, mas tem uma capacidade excelente de distribuição de tecidos, incluindo rim, fígado, pulmão e cérebro (em níveis mais baixos). Olorofim é metabolizado por várias isoenzimas do citocromo CYP450, incluindo CYP3A4 e, portanto, é suscetível a fortes inibidores e indutores do CYP3A4. Olorofim não parece ter nenhum efeito sobre as enzimas CYP450 e tem um baixo potencial para interações medicamentosas.¹⁶

Estudos demonstram atividade *in vitro* altamente potente contra dermatófitos e fungos oportunistas, olorofim apresenta eficácia em várias espécies de fungos, e demonstrou apresentar um concentração mínima inibitória (MIC) mais baixo comparando com outros medicamentos estudados, como por exemplo o Itraconazol. Olorofim está atualmente em estudos de Fase II para o tratamento de infecções fúngicas invasivas causadas por *Scedosporium spp.*, *Aspergillus spp.* e outros fungos resistentes em pacientes sem opções alternativas de tratamento adequadas.^{19,20}

OPELCONAZOL

Opelconazol (PC945, desenvolvido pela Pulmocide Ltd., Londres, Reino Unido) é um medicamento antifúngico inalado de primeira classe da classe dos triazóis de amplo espectro.

¹⁶

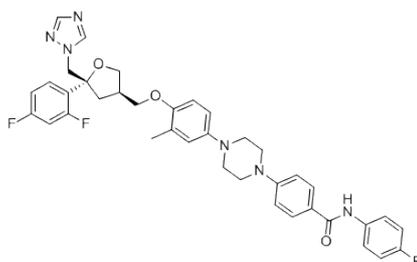


Figura 10 - Estrutura química do Opeconazol.¹⁶

Mecanismo de Ação - OPELCONAZOL

Opelconazol é um novo triazol antifúngico que foi projetado e otimizado para inalação através de nebulizadores habitualmente usados. Após a inalação, o opelconazol mostra eficácia principalmente nos pulmões (as concentrações sistêmicas são mínimas), fazendo do fármaco um agente promissor para o tratamento da aspergilose pulmonar em doentes sem infecção disseminada. O principal mecanismo de ação é familiar e comparável aos azóis anteriormente estabelecidos, já que o opelconazol também contém o típico triazol heterocíclico. Ao inibir a lanosterol 14 α -demetilase (CYP51A1), a conversão de lanosterol em ergosterol é inibida, levando a uma redução na síntese de ergosterol e, portanto, à disfunção da estrutura da membrana fúngica, impedindo o crescimento. Estudos recentes *in vitro* e *in vivo* mostraram características farmacológicas distintas, diferenciando dos azóis prescritos habitualmente. Os atributos químicos e físicos do opelconazol resultam em altas concentrações locais, retenção pulmonar prolongada, absorção lenta do pulmão e, como consequência, baixas concentrações plasmáticas.

Todo o conjunto de especificidades são promissoras, devido aos efeitos adversos sistêmicos do fármaco. Além disso, alguns dados sugerem persistência celular do opelconazol em células imunes e epiteliais locais, o que é potencialmente valioso em termos de uso em profilaxia ou aumento da atividade antifúngica (Tabela 2).¹⁶

IBREXAFUNGERP

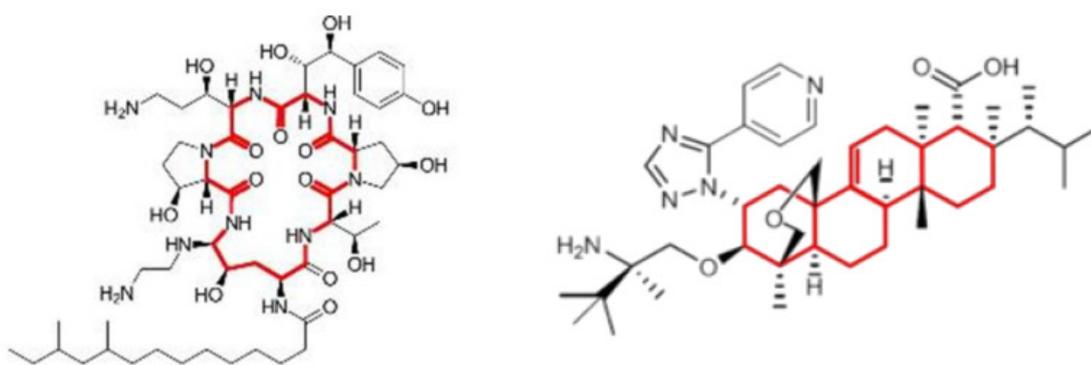


Figura 11 - Estruturas moleculares de caspofungina (esquerda) e ibrexafungerp (direita). As estruturas vermelhas indicam as componentes estruturais centrais.²³

Ibrexafungerp (anteriormente MK - 3118 e SCY - 078) é considerado o primeiro membro de uma nova classe de antifúngicos triterpenóides e compartilha um alvo semelhante às

equinocandinas que é uma classe já bem estabelecida. O Ibrexafungerp tem um perfil farmacocinético muito favorável para o tratamento de infecções fúngicas com uma excelente penetração a nível dos tecidos e em órgãos com potencial invasão dos fungos, como pulmões, fígado e pele. Ibrexafungerp demonstrou atividade *in vitro* contra *Aspergillus spp.*, bem como eficácia em modelos animais de aspergilose invasiva e mucormicose. Além disso, o ibrexafungerp foi aprovado para uso nos EUA para o tratamento de mulheres com candidíase vulvovaginal.

Em estudos de fase II, ibrexafungerp oral foi avaliado como uma opção terapêutica usada na candidíase vulvovaginal moderada a grave. Atualmente, está a ser avaliado em estudos de fase III como monoterapia ou em combinação com outros antifúngicos para o tratamento de infecções fúngicas invasivas provocadas por leveduras e fungos. Assim, o ibrexafungerp é um forte candidato como uma nova adição ao arsenal clínico contra este tipo de infecções difíceis de tratar (Tabela 2).^{3,23}

Os resultados provisórios do estudo que está em andamento, de fase III, mostram que o ibrexafungerp oral de um modo geral é bem tolerado, com os efeitos adversos (EA)s mais comuns relacionados medicamentos sendo diarreia leve a moderada, náuseas e vômitos com menos frequência (Tabela 2).¹⁶

Mecanismo de Ação - IBREXAFUNGERP

Ibrexafungerp interrompe a síntese da parede celular fúngica através da inibição da (1,3)- β -D-glucano sintase. A inibição do glucano sintase também é o mecanismo de ação das equinocandinas e demonstrou ter um efeito clínico significativo no tratamento de infecções fúngicas. Como o ibrexafungerp tem como alvo uma via enzimática que não é encontrada em células humanas, tem um risco baixo de efeitos fora do alvo (Figura 12).^{23,25}

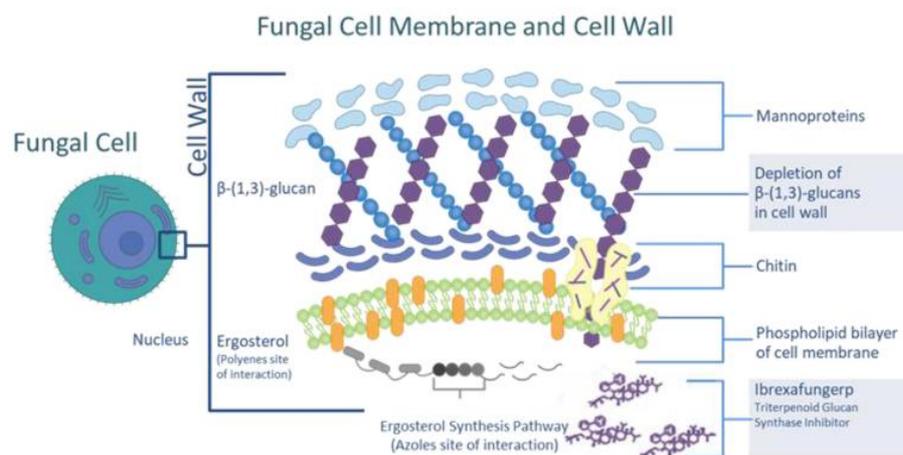


Figura 12 - Local e o mecanismo de ação do ibrexafungerp.²³

Ibrexafungerp, a nível de estrutura é diferente das equinocandinas (Figura 12) sendo um triterpenóide. Em comparação com as equinocandinas, o ibrexafungerp tem como vantagens a biodisponibilidade oral, um volume maior de distribuição, e a ligação glucano sintase parece ser diferente das equinocandinas.^{23,25}

REZAFUNGINA

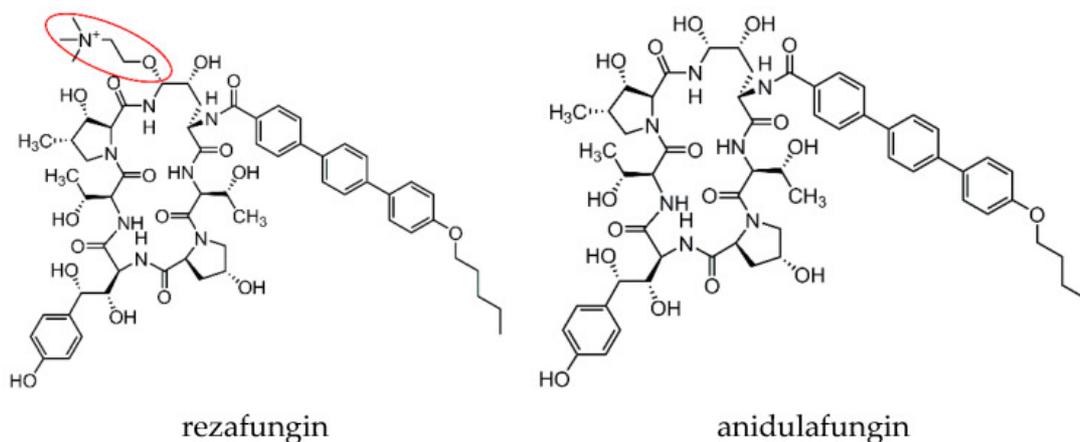


Figura 13 - Estrutura química da rezafungina e anidulafungina.²⁴

A Rezafungina (anteriormente SP3025 e CD101) é considerada o primeiro membro das equinocandinas de segunda geração, e está a ser desenvolvido como uma opção de primeira linha para o tratamento e prevenção de infecções fúngicas invasivas. O seu resultado surgiu como uma modificação estrutural da molécula -mãe anidulafungina, rezafungina demonstrou uma estabilidade química óptima, que leva a um tempo de meia-vida prolongado deste composto (Figura 13). Este novo medicamento é atualmente investigado em dois ensaios de fase III para avaliar o uso terapêutico e o potencial para prevenir IFD (doença fúngica invasiva) e outras candidíases invasivas e seu potencial para prevenir a IFD (Tabela 2).^{16,24}

Mecanismo de Ação - REZAFUNGINA

A Rezafungina foi projetada para otimizar as propriedades farmacocinéticas, evitar a hepatotoxicidade, reduzir a degradação, manter a potente atividade antifúngica e o perfil de segurança da classe equinocandina. As equinocandinas são fármacos antifúngicos lipopeptídicas que têm um núcleo depsipéptido cíclico e uma cadeia lateral lipídica acilo ligada em N que é considerado essencial para a atividade antifúngica. Consistente com

outras equinocandinas, a atividade antifúngica da rezafungina é realizada pela inibição do complexo enzimático da parede celular β -1,3-D-glucano sintase. A Rezafungina é um análogo químico da anidulafungina com uma modificação estrutural na ornitina do núcleo cíclico, que é substituído por um éter de colina . Esta modificação resulta num tempo de meia-vida consideravelmente mais longo . A Rezafungina é estável à biotransformação em microssomas hepáticos, o que reduz o risco de hepatotoxicidade, semelhante a outras equinocinas. Tal como acontece com outras equinocandinas, estudos de inibição do citocromo *in vitro* sugerem interação mínima com enzimas CYP450 .¹⁶

TAVABOROLE

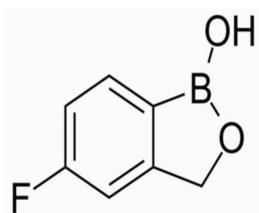


Figura 14 - Estrutura química de Tavaborole.²⁷

Tavaborole (anteriormente AN 2690) é da mais recente classe de terapias antifúngicas tópicas, que contem boro, chamada oxaboroles. Descobriu-se que o boro liga-se exclusivamente a grupos funcionais, em locais-alvo de enzimas específicas, tornando-os inacessíveis, o que prejudica a função. Tavaborole foi a primeira molécula desta classe de medicamentos a obter a aprovação da FDA em julho de 2014 , que foi formulado como uma solução tópica a 5% para o tratamento da onicomicose das unhas dos pés.

Mecanismo de Ação - TAVABOROLE

Tavaborole possui um mecanismo de ação único, o que o faz altamente específico contra fungos patogénicos, atua na síntese de proteínas no fungo. Ao contrário dos antifúngicos existentes que inibem a síntese de ergosterol (terbinafina, itraconazol, fluconazol, amorolfina), tavaborole interfere na síntese de proteínas em células fúngicas, inibe uma enzima conhecida como leucil - tRNA sintetase de transferência, ou LeuRS, que desempenha um papel fundamental na síntese de proteínas essenciais fúngicas. A terminação da síntese de proteínas leva à inibição do crescimento de células fúngicas, o que, em última análise, leva à morte de fungos. A margem de segurança é garantida uma vez que tavaborole tem uma afinidade 1.000 vezes maior pela leucil - tRNA sintetase em comparação com a versão humana.^{26, 28}

6. Conclusão

As infecções fúngicas e micoses cutâneas estão entre as doenças fúngicas mais prevalentes em humanos, tendo como possível justificção , problemas socioeconómicos, o aumento das viagens, migração e o aquecimento global.

A elevada taxa de morbidade e mortalidade deve-se a pacientes imunocomprometidos, incluindo receptores de transplante de células estaminais e indivíduos que estão em regime de medicamentos imunossupressores, uma vez que estes pacientes estão em risco acrescido de infecções fúngicas invasivas.

Para o tratamento ser bem sucedido, todas as infecções fúngicas graves precisam de terapia antifúngica apropriada, com uma análise cuidada e atenta uma vez que as resistências aos medicamentos estão aumentar consideravelmente.

A onicomicose é muitas vezes uma doença intratável com um impacto muito negativo na saúde, no comportamento psicossocial e na qualidade de vida dos pacientes, no entanto o reconhecimento global é maior devido ao aumento da resistência antifúngica.

A estratégia terapêutica geralmente é personalizada de acordo com o patógeno e a gravidade da infecção. No entanto, a segurança e a resistência provavelmente vão ser cada vez mais no futuro, não sendo ainda impossível prever qual dos fármacos será o mais promissor no combate aos fungos.

7. Bibliografía

- 1- MARTÍNEZ-HERRERAN E. *et al.* **Antifungal Resistance in Clinical Isolates of *Candida glabrata* in Ibero-America.** J Fungi (Basel). 2021 Dec 26;8(1):14.
- 2- STRICKLAND AB, Shi M. **Mechanisms of fungal dissemination.** Cell Mol Life Sci. 2021 Apr;78(7):3219-3238.
- 3- GINTJEE TJ, DONNELLEY MA, THOMPSON III, FUNGI (BASEL) J. - **Aspiring Antifungals: Review of Current Antifungal Pipeline Developments.** 2020 Feb.; 6(1):28.
- 4- REVIE NM, IYER KR, ROBBINS N, COWEN LE. **Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact.** Curr Opin Microbiol. 2018 Oct; 45:70-76.
- 5- KOVITWANICHKANONT T, CHONG AH. **Superficial fungal infections.** Aust J Gen Pract. 2019 Oct;48(10):706-711.
- 6- MARTINEZ-ROSSI NM. *et al.* **State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms.** J Fungi (Basel). 2021 Aug 3;7(8):629.
- 7- MARTINEZ-ROSSI NM. *et al.* **Dermatophyte Resistance to Antifungal Drugs: Mechanisms and Prospectus.** Front Microbiol. 2018 May 29;9:1108.
- 8- AL-TAWFIQ JA. *et al.* **COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm.** Infection. 2021 Oct;49(5):833-853.
- 9- LEUNG AKC. *et al.* **Onychomycosis: An Updated Review. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.** 2020;14(1):32-45.
- 10- GUPTA AK, STEC N. **Recent advances in therapies for onychomycosis and its management.** F1000Res. 2019 Jun 25;8:F1000 Faculty Rev-968.
- 11- ANTIFUNGALLEE Y. *et al.* **Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond.** Chem Rev. 2021 Mar 24;121(6):3390-3411.
- 12- JORDÁ T, PUIG S. **Regulation of Ergosterol Biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*.** Genes (Basel). 2020 Jul 15;11(7):795.
- 13- MOTA FERNANDES C. *et al.* **The Future of Antifungal Drug Therapy: Novel Compounds and Targets.** Antimicrob Agents Chemother. 2021 Jan 20;65(2):e01719-20.

- 14- TÓT Z. *et al.* **In vitro activity of rezafungin against common and rare *Candida* species and *Saccharomyces cerevisiae*.** J Antimicrob Chemother. 2019 Dec 1;74(12):3505-3510.
- 15- SINGH SB. *et al.* **Antifungal spectrum, in vivo efficacy, and structure-activity relationship of ilicicolin h.** ACS Med Chem Lett. 2012 Sep 7;3(10):814-7.
- 16- HOENIGL M. *et al.* **The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin.** Drugs. 2021 Oct.;81(15):1703-1729.
- 17- BADALI H. *et al.* **Manogepix, the Active Moiety of the Investigational Agent Fosmanogepix, Demonstrates In Vitro Activity against Members of the *Fusarium oxysporum* and *Fusarium solani* Species Complexes.** Antimicrob Agents Chemother. 2021 May.18;65(6):e02343-20.
- 18- LIM W. *et al.* ***Madurella mycetomatis*, the main causative agent of eumycetoma, is highly susceptible to olorofim.** J Antimicrob Chemother. 2020 Apr.1;75(4):936-941.
- 19- GEORGACOPOULOS O. *et al.* **In Vitro Activity of Novel Antifungal Olorofim against Filamentous Fungi and Comparison to Eight Other Antifungal Agents.** J Fungi (Basel). 2021 May 11;7(5):378.
- 20- SINGH A. *et al.* **In vitro activity of the novel antifungal olorofim against dermatophytes and opportunistic moulds including *Penicillium* and *Talaromyces* species.** J Antimicrob Chemother. 2021 Apr 13;76(5):1229-1233.
- 21- ZHAO M. *et al.* **In Vivo Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of APX001 against *Candida* spp. in a Neutropenic Disseminated Candidiasis Mouse Model.** Antimicrob Agents Chemother. 2018 Mar 27;62(4):e02542-17.
- 22- PERLIN DS. RAUTEMAA-RICHARDSON R, ALASTRUEY-IZQUIERDO A. **The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management.** Lancet Infect Dis. 2017 Dec;17(12):e383-e392.
- 23- ANGULO DA. *et al.* **Ibrexafungerp, a Novel Triterpenoid Antifungal in Development for the Treatment of Mold Infections.** J Fungi (Basel). 2022 Oct 25;8(11):1121.
- 24- ZHAO Y, PERLIN DS. **Review of the Novel Echinocandin Antifungal Rezafungin: Animal Studies and Clinical Data.** J Fungi (Basel). 2020 Sep 28;6(4):192.

- 25- TÓTH NUNNALLY NS. *et al.* **In Vitro Activity of Ibrexafungerp, a Novel Glucan Synthase Inhibitor against Candida glabrata Isolates with FKS Mutations.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Oct 22;63(11):e01692-19.
- 26- SHARMA N, SHARMA D. **An upcoming drug for onychomycosis: Tavaborole.** *J Pharmacol Pharmacother.* 2015 Oct-Dec;6(4):236-9.
- 27- WRING S. *et al.* **SCY-078, a Novel Fungicidal Agent, Demonstrates Distribution to Tissues Associated with Fungal Infections during Mass Balance Studies with Intravenous and Oral [¹⁴C]SCY-078 in Albino and Pigmented Rats.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jan 29;63(2):e02119-18.
- 28- JINNA S, FINCH J. **Spotlight on tavaborole for the treatment of onychomycosis.** *Drug Des Devel Ther.* 2015 Nov 20;9:6185-90. doi: 10.2147/DDDT.S81944. PMID: 26640371; PMCID: PMC4662369.
- 29- ROEMER T, KRYSAN DJ. **Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches.** *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 May 1;4(5):a019703.
- 30- LOCK JB, ALMAGUER AL, ZUILL DE, BARTIZAL K. **Characterization of In Vitro Resistance Development to the Novel Echinocandin CDI01 in Candida Species.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Sep 23;60(10):6100-7.