



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CAMPUS CUITÉ-PB  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
BACHARELADO EM FARMÁCIA

JOYSE MARIA BRAGA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO BENZIL 2,3-DIDESOXI- $\alpha$ -  
D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSÍDEO CONTRA *Candida* spp.**

CUITÉ-PB

2019

JOYSE MARIA BRAGA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO BENZIL 2,3-DIDESOXI- $\alpha$ -  
D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSÍDEO CONTRA *Candida* spp.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG CES, campus Cuité-PB, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira

CUITÉ-PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

S237a Santos, Joyse Maria Braga dos.

Avaliação da atividade antifúngica do benzil 2,3-didesoxi-  $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo contra *Candida* spp.. / Joyse Maria Braga dos Santos. – Cuité: CES, 2019.

38 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2019.

Orientador: Wyllly Araújo de Oliveira.

1. *Candida* spp. 2. Glicosídeo. 3. Associação de substâncias. 4. Atividade antifúngica. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.281.9

JOYSE MARIA BRAGA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO BENZIL 2,3-DIDESOXI- $\alpha$ -  
D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSÍDEO CONTRA *Candida* spp.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG CES, campus Cuité-PB, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 26 de novembro de 2019.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira  
Orientador – UFCG

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Francinalva Medeiros  
Membro – UFCG

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza  
Membro – UFCG

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu Deus por ser a minha fortaleza e por ter me conduzido até aqui, desde o comecinho dessa minha trajetória.

Minha eterna gratidão a minha mãe Joseísia Fernandes Braga e ao meu pai Francisco José dos Santos por me concederem todo o apoio, dedicação, incentivo, confiança e amor. Agradeço por tantas coisas que eu poderia escrever um livro. Dedico tudo isso a vocês, minha vida. Essa vitória é para vocês e por vocês!

Agradeço aos meus demais familiares que sempre me deram apoio e ajuda em todos os momentos. Ao meu primo Lucas Santos por ser meu braço direito em toda a minha vida. A minha tia Josenísia Fernandes Braga, obrigada por ser minha segunda mãe.

Agradeço ao meu companheiro de vida, Júnior Moraes. Obrigada por ser meu pilar, pela paciência, apoio, amor e carinho. Obrigada por me ajudar em tudo e sempre estar comigo em todos os momentos. Tenho imensa gratidão a minha segunda família Odísia Ferreira, Irineu Moraes e Jessica Moraes, que sempre foram meu suporte e ponto de apoio, obrigada por tanto afeto.

Quero agradecer imensamente aos meus amigos Flaviana Melo, Marília Barros, Janine Nunes, Anna Beatriz e Pedro Rodrigues por todas as vezes que seguraram a minha mão e foram resistência na minha vida em todos os momentos difíceis. Por todas as nossas brincadeiras e resenhas, aprendizados, conversas e companheirismo. Essa conquista não é só minha.

Meus sinceros agradecimentos ao meu colega Gustavo Lima por todos os ensinamentos e condução nos experimentos, cumplicidade e parceria. Agradeço também ao meu colega Josivan Júnior pela ajuda, apoio e cooperação nos dias de luta no laboratório.

Agradeço ao Prof. Dr. Juliano Carlo pelo fornecimento da substância.

A todos os meus professores por terem contribuído tanto, por todos os ensinamentos e orientações. Em especial as professoras Júlia Beatriz e Francinalva Medeiros pelas disposições, preceitos e serenidade. Meu muito obrigada.

Minha imensa gratidão ao meu orientador, o Prof. Dr. Wyllly Araújo de Oliveira, por todos os ensinamentos, paciência, conversas e risadas, prestatividade, auxílio, pelas advertências e encorajamento.

Obrigada a todos!

*“O segredo do sucesso não é tentar evitar os problemas, nem se esquivar ou se livrar deles, mas crescer pessoalmente para se tornar maior do que qualquer adversidade.”*

(T. Harv Eker – Os segredos da mente milionária)

## RESUMO

Nas últimas décadas, o número de pessoas acometidas por infecções fúngicas invasivas tem aumentado drasticamente em todo o mundo. Essas infecções são frequentemente de difícil detecção e tratamento, portanto, representam uma grande ameaça à saúde humana devido suas significativas taxas de morbimortalidade. O gênero *Candida* spp. engloba microrganismos causadores de infecções fúngicas invasivas, sendo a *Candida albicans* a espécie que mais prevalece, cuja incidência relativa na infecção está em declínio devido a crescente prevalência de outras espécies, como *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. Portanto, esse trabalho teve como objetivo investigar a atividade antifúngica do glicosídeo 2,3-insaturado e sua associação com a anfotericina B contra *Candida* spp. A atividade antifúngica do glicosídeo 2,3-insaturado foi avaliada a partir da técnica de microdiluição em caldo, tendo sido observado que o mesmo não apresentou atividade antifúngica para a maioria das cepas de *Candida* spp. utilizadas no estudo. A combinação dessa substância com a anfotericina B foi realizada pelo método do *checkerboard*, e quando associado com a anfotericina B o resultado foi classificado como indiferente. Desse modo, fica a alternativa da realização de mais estudos e modificações na molécula do glicosídeo 2,3-insaturado, para aperfeiçoamento da sua atividade contra diversos fungos.

**Palavras-chave:** *Candida* spp.; glicosídeo; associação de substâncias; atividade antifúngica.

## ABSTRACT

In recent decades, the number of people with invasive fungal infections has increased dramatically worldwide. These infections are often difficult to detect and treat and therefore pose a major threat to human health due to their significant morbidity and mortality rates. The genus *Candida* spp. It comprises microorganisms that cause invasive fungal infections, *Candida albicans* being the most prevalent species, whose its relative incidence in infection is declining due to the increasing prevalence of other species, such as *C. glabrata*, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis*. Therefore, this study aimed to investigate the antifungal activity of 2,3-unsaturated glycoside and its association with amphotericin B against *Candida* spp. The antifungal activity of 2,3-unsaturated glycoside was evaluated by broth microdilution technique, having been observed that it did not show antifungal activity for most *Candida* spp. used in the study. The combination of this substance with amphotericin B was performed by the *checkerboard* method, and when associated with amphotericin B the result was classified as indifferent. Thus, it is the alternative to carry out further studies and modifications to the 2,3-unsaturated glycoside molecule to improve its activity against various fungi.

**Key-words:** *Candida* spp., glycoside, substance association, antifungal activity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura do benzil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo. ....	25
<b>Figura 2</b> - Esquema da síntese do composto. ....	25
<b>Figura 3</b> - Esquema do cálculo da associação. ....	27

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Valores da CIM* em µg/mL das substâncias testadas. ....	28
<b>Tabela 2</b> - Associação do glicosídeo 2,3-insaturado com a anfotericina B. ....	30

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ATCC – American Type Culture Collection

CIF – Concentração Inibitória Fracionada

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

DMSO – Dimetilsulfóxido

ICIF – Índice de Concentração Inibitória Fracionada

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

mL – Mililitro

RPMI – Roswell Park Memorial Institute

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UFC – Unidades Formadoras de Colônia

µg – Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Objetivo Geral .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>14</b>
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Infecções Fúngicas .....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 <i>Candida</i> spp.: Características e patogênese.....</b>	<b>16</b>
<b>3.3 <i>Candida</i> spp.: dados e distribuição.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 Resistência e medicamentos.....</b>	<b>19</b>
<b>3.5 Desenvolvimento de novas moléculas .....</b>	<b>20</b>
<b>3.6 Associações .....</b>	<b>21</b>
<b>3.7 Glicosídeos.....</b>	<b>22</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>24</b>
<b>4.1 Local de realização .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2 Cepas fúngicas .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3 Substância utilizada.....</b>	<b>24</b>
<b>4.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) .....</b>	<b>25</b>
<b>4.5 Associação das substâncias .....</b>	<b>26</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o número de pessoas acometidas por infecções fúngicas invasivas tem aumentado drasticamente em todo o mundo. Essas infecções são frequentemente de difícil detecção e tratamento, portanto, representam uma grande ameaça à saúde humana devido suas significativas taxas de morbimortalidade. (BENEDICT et al., 2017). As infecções fúngicas invasivas apresenta um percentual de mortalidade alto, estimado em aproximadamente 40%. Além disso, essas infecções provocam um grande impacto econômico com crescente aumento nos custos em saúde (RICHARDSON; NAGLIK; 2018).

As infecções fúngicas invasivas, principalmente a candidemia, tornou-se um grande problema de saúde pública, sendo a quarta mais frequente das infecções nosocomiais da corrente sanguínea (EJEMBI et al., 2018).

*Candida* spp. são fungos patogênicos oportunistas e estão entre os microrganismos que mais causam infecções (EJEMBI et al., 2018). Esses fungos proporcionam uma elevada taxa de mortalidade, excedendo 50% dos casos de candidemia, principalmente em pacientes imunocomprometidos (TSO et al., 2018).

A *Candida albicans*, sendo a espécie mais prevalente, faz parte da microbiota normal (PATIL et al., 2017), no entanto, é um microrganismo oportunista que se adere facilmente às mucosas sendo capaz de invadir e causar danos celulares (NIU et al., 2017), provocando prováveis complicações que comprometem o estado de saúde do indivíduo.

À vista disso, há uma diversidade de antifúngicos utilizados na terapia, entre eles estão os azóis, habitualmente os mais empregados nas infecções por *Candida* spp. Um exemplo é o fluconazol, medicamento de grande escolha, o privilegiado para o tratamento dessas infecções, principalmente devido ao seu baixo custo e toxicidade, além de apresentar formulações diversificadas que ampliam as opções de tratamento (SANTOS et al., 2018).

Outro fármaco amplamente utilizado é a anfotericina B, fármaco de escolha e conhecido como padrão-ouro para tratamento de infecções fúngicas invasivas (LIMA, 2017). É o polieno mais conhecido e tem grande vantagem devido ao seu largo espectro de ação e eficácia contra a maioria dos patógenos fúngicos (TALAS et al., 2019).

Mesmo com a diversidade de tratamento dessas infecções, uma questão de grande pauta e que tem despertado muita preocupação para os profissionais da saúde e também para toda a população é a resistência microbiana. A descoberta da resistência dos microrganismos a diversos antimicrobianos, incluindo os fármacos antifúngicos, tem sido um ponto muito crítico para o tratamento das infecções em geral (PATIL et al., 2017; KHAN et al., 2017; GUZZETTI, et al., 2017; VIEIRA; SANTOS; 2017; KUNG, et al., 2018).

À vista disso, fica a alternativa da procura de novas substâncias com propriedades antifúngicas para aperfeiçoar as terapias atuais e também realizar associações.

Nos últimos tempos, os glicosídeos demonstraram um potencial eficiente como agentes terapêuticos no tratamento de diferentes distúrbios. Dentre eles estão os efeitos anticancerígeno, antitrombótico, antidiabético, efeito protetor na lesão do miocárdio, antioxidante, antiviral, antidepressivo, antimalárico, antifúngico e antiagregante plaquetário (KHAN et al., 2017). Como exemplo, em estudos anteriores foi relatado que os glicosídeos poliacetilenos possuem vários efeitos biológicos, tais como anti-inflamatório, antimicrobiano, anti- HIV e antialérgico (GUO et al., 2017).

Diante do grande problema da resistência microbiana, está sendo cada vez mais necessária e de estrita importância, a busca por novos métodos para aumentar a eficácia dos medicamentos, principalmente dos antibióticos. Dessa forma, uma das chaves é a combinação de fármacos, um artifício progressivamente utilizado com propósito de aprimorar os tratamentos e, concomitantemente, reduzir a barreira da resistência (COKOL; LI; CHANDRASEKARAN; 2018).

Assim, tanto a estratégia da associação de substâncias como a inserção dos glicosídeos tornam-se alternativas encorajadoras para investigação de novos tratamentos de infecções fúngicas e bacterianas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

- ✓ Investigar a atividade antifúngica do benzil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo e sua associação com a anfotericina B contra *Candida* spp.

### 2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) do glicosídeo 2,3-insaturado contra cepas de *Candida albicans* e *Candida* não-*albicans*;
- ✓ avaliar a atividade antifúngica da associação do glicosídeo 2,3-insaturado com a anfotericina B; e
- ✓ determinar o Índice de Concentração Inibitória Fracionada (ICIF) da associação do glicosídeo 2,3-insaturado com a anfotericina B.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Infecções Fúngicas

As infecções fúngicas causam elevados números de morbimortalidade em seres humanos (BURIAN; SACRAMENTO; CARLOS; 2017). E apesar do grande avanço em novos medicamentos antifúngicos, a mortalidade e as complicações desastrosas são corriqueiramente relatadas em pacientes criticamente doentes (SHABAAN et al., 2018).

Os fatores de risco associados a infecções fúngicas incluem pessoas recém-nascidas, idosos, com diabetes, pacientes no pós-operatório, mulheres grávidas ou que fazem uso de anticoncepcionais, uso prolongado de antibióticos e o uso de corticoides (VIEIRA; SANTOS; 2017). Outros fatores estão envolvidos, como a doença respiratória crônica, câncer, infecção pelo HIV, pacientes transplantados, neutropenia, presença de cateteres venosos centrais, internação prolongada, nutrição parenteral total, exposição a procedimentos invasivos, quimioterapia, hemodiálise, entre outros (TSO et al., 2018).

Além desses fatores, outras condições comportamentais podem predispor à essas infecções, como o etilismo, tabagismo e dieta alimentar desequilibrada e inadequada (PAZ et al., 2019).

As infecções fúngicas em humanos podem ser divididas em infecções superficiais de pele e das mucosas e infecções sistêmicas ou disseminadas, como a candidemia e aspergilose invasiva (RAUTEMA-RICHARDSON; RICHARDSON; 2017).

Calcula-se que mais de 1,6 milhões de pessoas morrem de doenças fúngicas a cada ano (COLE et al., 2017). Em alguns estudos foi obtida uma estimativa em que entre 1 a 3% da população mundial vivenciem infecções fúngicas graves. Eventualmente, a incidência anual estimada para candidíase invasiva é de 2 a 20 casos para cada 100.000 habitantes (QUINDÓS, 2018).

As espécies de *Candida* spp. continuam sendo a principal causa de infecções fúngicas e é o sétimo patógeno mais comum, representando 6% de todas as infecções associadas aos cuidados de saúde (STROLLO et al., 2017). Pesquisas relataram dados sobre as candidemias, em que 60% dos casos foram notificados em UTI, seguidos de unidades de oncologia e transplante (13%) (BONGOMIN et al., 2017).

Em um estudo realizado no período de 2002 a 2012 por Strollo et al., 2017 nos Estados Unidos, foram identificadas 138.433 altas hospitalares relacionadas à candidíase invasiva, as quais foram 97% correspondentes à candidíase invasiva, endocardite por *Candida* spp. (3%) e meningite por *Candida* spp. (1%).

### 3.2 *Candida* spp.: Características e patogênese

Os fungos do gênero *Candida* spp. são leveduras comensais (PAZ et al., 2019). A *Candida albicans*, por exemplo, é um fungo oportunista capaz de causar infecções nas mucosas e infecções sistêmicas. É um microrganismo aeróbio e possui reprodução assexuada por brotamento (QUINTANA et al., 2017).

Com exceção da *C. glabrata*, todas as espécies de *Candida* spp. apresentam formas de leveduras ovaladas (3 a 5  $\mu$ m) que produzem brotamentos ou blastoconídios e também produzem pseudo-hifas e hifas verdadeiras. Já as culturas de *Candida* spp. são caracterizadas pela formação de colônias brancas, lisas, cremosas e convexas (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER; 2009).

A capacidade da *C. albicans* de passar por uma modificação reversível em sua morfologia, que vai de levedura (células ovais únicas) para filamentos (células alongadas unidas de ponta a ponta), se dá devido a uma variedade de condições ambientais do hospedeiro e tem sido associada à virulência e patogênese da *Candida* spp. (KADOSH, 2019).

*Candida* spp., em especial a *C. albicans*, são fungos que colonizam habitualmente a pele humana, mucosas do trato gastrointestinal e geniturinário (DAVIDSON; NETEA; KULLBERG; 2018), habitam também a cavidade bucal, orofaringe e as secreções brônquicas (PAZ et al., 2019), tanto em indivíduos sadios como em pacientes mórbitos (DAVIDSON; NETEA; KULLBERG; 2018).

Normalmente, o sistema imune de defesa impede que este fungo comensal se torne um patógeno. Mas por diversos fatores o hospedeiro pode se tornar suscetível, como por exemplo, devido a um desequilíbrio da microbiota (DAVIDSON; NETEA; KULLBERG; 2018), brechas na barreira mucocutânea ou defeitos na resposta celular do hospedeiro (TAN; HSU; 2018), podendo causar uma possível infecção num indivíduo sadio.

A *Candida* spp., afim de favorecer sua capacidade de colonização e estabelecer infecções, produz exoenzimas, como aspartil protease e fosfolipase, que degradam a matriz extracelular e inibem a fagocitose por neutrófilos para induzir as reações inflamatórias, além da produção de hemolisinas. Posteriormente, adquirem ferro para facilitar a invasão e o desenvolvimento de hifas pertencentes a candidíase disseminada (TONON et al., 2018).

As espécies do gênero *Candida* spp. podem causar diversas infecções profundas agudas ou crônicas (RAUTEMA-RICHARDSON; RICHARDSON; 2017). Bem como as infecções orais, incluindo a pseudomembranosa, candidíase eritematosa e hiperplásica, quelite angular e candidíase mucocutânea crônica. Sendo *C. albicans* a principal espécie causadora de infecções fúngicas na cavidade oral (GOULART et al., 2018).

A manifestação mais comum da infecção por *Candida auris* é a candidemia, tendo sido relatadas infecções do sistema nervoso central (SNC), trato respiratório, urogenital, do abdome, dos ossos e da pele (LOCKHART; GUARNER; 2019).

A patogênese da candidíase depende da saúde do hospedeiro, bem como dos fatores de virulência que são expressos por essa levedura (PRISTOV; GHANNOUM; 2019).

Os fatores de virulência relatados para *Candida* spp. incluem a troca de fenótipo, formação de tubos germinativos, aderências, expressão de adesina, tigmotropismo, formação de biofilme e secreção de enzimas hidrolíticas extracelulares, facilitando assim a invasão aos tecidos do hospedeiro (PHAM et al., 2019).

Os biofilmes são geneticamente resistentes à anfotericina B e ao fluconazol, o que proporciona aos microrganismos a oportunidade de resistir a altas concentrações de fármacos antifúngicos. Os efeitos patogênicos ocasionados pela formação de biofilme são vistos com maior frequência em infecções por *C. albicans* (PRISTOV; GHANNOUM; 2019).

A candidíase invasiva pode apresentar algumas condições clínicas, as quais incluem a candidemia isolada ou infecções do tecido profundo, como as intra-abdominais com abscessos, infecções do trato urinário e peritonite. As menos comuns são a endocardite, meningite e o envolvimento ocular (TAN; HSU; 2018).

Adicionalmente, a *C. auris*, uma nova espécie relatada pela primeira vez no Japão no ano de 2009, constitui um patógeno emergente no qual foi identificada susceptibilidade antifúngica, desenvolvimento de resistência após a exposição com agente antifúngico, que apresenta uma predisposição à rápida disseminação e que, portanto, tem um potencial de tornar-se um patógeno oportunista (SMITH et al., 2018). A mesma possui uma baixa sensibilidade a vários antifúngicos, podendo representar um grande problema terapêutico (VALDERRAMA et al., 2018).

### 3.3 *Candida* spp.: dados e distribuição

A *Candida albicans* está entre as espécies que mais prevalece e, a mais frequentemente isolada (RUDKIN et al.; 2018), causando 62% de todas as candidíases invasivas (TAN; HSU; 2018). Adicionalmente, foi estimado que a *C. albicans* tem representado cerca de 13% das infecções adquiridas em uma unidade de terapia intensiva (UTI) (BLOOS et al., 2018).

Embora a *C. albicans* continue sendo a principal causa de candidíase invasiva, infecções por outras espécies de *Candida* não-*albicans* têm progredido demasiadamente (ZHANG et al., 2019), como a *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis* (GOULART et al., 2018) e *C. lusitaniae* (HENAO-MARTÍNEZ; DUARTE; 2018). Em evidência, a segunda mais frequente espécie causadora de candidíase invasiva é a *C. glabrata* (HUNNIGER; KURSAI; 2019). A *C. auris* surgiu mais recentemente, provocando 5,2% das candidemias na Índia (COLOMBO et al., 2017).

Segundo Ashong et al. (2017), o índice de mortalidade relativo à candidemia está atualmente entre 31 e 44%, e cada vez mais se amplia devido a existência de espécies mais resistentes, como a *C. glabrata* e *C. krusei*.

Em um estudo de vigilância global, foi demonstrado o percentual relativo à candidemia para cada espécie: *C. albicans* (65,3%), *C. glabrata* (11,3%), *C. tropicalis* (7,2%), *C. parapsilosis* (6%) e *C. krusei* (2,4%) (BEARDSLEY et al., 2018). Comprovando mais uma vez que a *C. albicans* é a que mais se sobressai.

Da mesma forma, em outro estudo global, foi atestado que de 256.882 isolados coletados em 142 hospitais de 41 países no período de 1997 a 2007, mais de 90% das

infecções foram ocasionadas por espécies de *Candida* spp., sendo: *C. albicans* (65%), *C. glabrata* (11%), *C. tropicalis* (7%), *C. parapsilosis* (6%) e *C. krusei* (2%) (CORTÉS et al., 2019).

### 3.4 Medicamentos e resistência

Existem poucas alternativas disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas invasivas. A anfotericina B, um potente fármaco polieno utilizado no tratamento de infecções sistêmicas, foi integrado como um fármaco precursor utilizado para micoses invasivas e ainda é considerada a terapia mais eficaz (SALCI et al., 2018). A atividade fungistática e fungicida da anfotericina B, se dá devido a sua possibilidade de ligar-se ao ergosterol nas membranas fúngicas e promover a formação de poros ou canais na célula ocasionando a instabilidade osmótica e perda de integridade da membrana (ESPINEL-INGROFF, 2019). A anfotericina B é ativa contra a maioria das leveduras e fungos filamentosos, sendo rotineiramente recomendado para tratar infecções ocasionadas por *Candida* spp., *Aspergillus* spp., entre outros (CAMPOY; ADRIÓ; 2017).

Além da anfotericina B, a nistatina e a natamicina compõem o grupo de polienos que são corriqueiramente mais utilizados na clínica (CAMPOY; ADRIÓ; 2017).

Na atualidade, as terapias com medicamentos têm muitas limitações, entre essas a toxicidade, baixa biodisponibilidade e relativa ineficácia. Infelizmente, essas limitações estão se ampliando cada vez mais, agora com o surgimento impetuoso da resistência aos medicamentos (BEARDSLEY et al., 2018).

A resistência dos microrganismos pode ser classificada em três tipos: a resistência intrínseca, quando o próprio microrganismo espontaneamente já apresenta resistência antes mesmo de ser exposto a algum agente antifúngico; a adquirida, quando o microrganismo passa por alterações gênicas logo após a exposição com o antifúngico, podendo ser reversível ou persistente; e ainda, a resistência clínica, que está relacionada com as condições imunológicas do hospedeiro e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do antifúngico e a espécie responsável pela infecção (COSTA, 2017).

Os antifúngicos azóis são os medicamentos mais comumente utilizados na prática clínica. São altamente utilizados no tratamento e prevenção de micoses devido à seu amplo espectro de atividade (CAMPOY; ADRIO; 2017).

Alguns mecanismos de resistência aos azóis foram relatados, dentre eles estão as alterações na parede celular ou na membrana plasmática, ocasionando dificuldade de absorção dos azóis; superexpressão ou mutações na enzima alvo e o efluxo de fármacos mediados por proteínas transportadoras de membrana. A resistência parece aumentar proporcionalmente com a amplificação da exposição prévia a medicamentos antifúngicos (TONON et al., 2018).

As infecções fúngicas invasivas requerem diagnóstico precoce e um tratamento antifúngico efetivo. Porém, as opções terapêuticas são extremamente limitadas aos azóis, equinocandinas, polienos e a flucitosina. Além disso, com o surgimento da resistência aos medicamentos a terapia mantém-se completamente restrita, o que pode representar um efeito desastroso nos resultados relativos ao paciente (PERLIN; RICHARDSON; IZQUIERDO; 2017).

Acredita-se que a grande disseminação de infecções causadas por espécies de *Candida* não-*albicans* nos últimos anos esteja relacionado ao uso de antifúngicos, como o fluconazol e a anfotericina B (SMITH et al., 2018). Já que espécies de *Candida* não-*albicans* tendem a demonstrar resistência à essas terapias habituais (HENAO-MARTÍNEZ; DUARTE; 2018). Devido a isso, atualmente existem controvérsias quanto ao uso do fluconazol para o tratamento antifúngico dessas infecções (SMITH et al., 2018).

### 3.5 Desenvolvimento de novas moléculas

Diante disso, mesmo com os antifúngicos de uso tópico e sistêmico presentes no mercado, essa progressiva resistência dos agentes infecciosos tem influenciado muitos pesquisadores a buscar por novas alternativas de tratamento (SANTOS et al., 2017).

O uso incoerente e, de certa forma, indiscriminado dos antimicrobianos também tem sido uma razão bem explícita que deu origem a uma diversidade de microrganismos resistentes. Este problema emergente fomenta pesquisas que visam o desenvolvimento de novos fármacos antifúngicos e espera-se que estes superem os fármacos atuais tanto

em termos de eficácia relacionada à resistência quanto em relação a interações medicamentosas (WIEDERHOLD, 2017).

Assim sendo, uma das estratégias para solucionar a escassez das opções de tratamento seria buscar por novos esquemas de dosagens, combinar antibióticos existentes e o desenvolvimento de novas moléculas (MONTERO et al., 2019).

As novas opções de medicamentos antifúngicos necessitam dispor de um amplo espectro de ação contra fungos, apresentar um melhor perfil farmacocinético para diminuir a periodicidade de dosagem, dispor da possibilidade de administração oral e parenteral, conter poucos efeitos adversos e interações medicamentosas (SALCI et al., 2018).

### **3.6 Associações**

A combinação de diferentes fármacos apresenta múltiplas vantagens, dentre elas a melhoria da adesão à terapia por parte do paciente, tendo em vista a redução do número de medicamentos que o mesmo precisaria utilizar. Além disso, melhoram a eficácia dos tratamentos e reduz a carga de efeitos colaterais, isso quando comparados a medicamentos apresentados de forma simples, ou seja, sem associação. Também é visto que essa estratégia auxilia no desenvolvimento e descoberta de novos fármacos. Dessa forma, os investimentos na produção de medicamentos associados tem sido uma tática cada vez mais importante (ZHANG; YAN; 2019).

Um dos propósitos da terapia combinada é reduzir a dosagem dos medicamentos, com o intuito de minimizar a gravidade e a intensidade dos efeitos adversos e, garantir uma maior eficácia através da aditividade ou sinergia dos fármacos (GAYVERT et al., 2017). Do mesmo modo, outra finalidade é a de explorar todo o potencial dos antibióticos já existentes, reduzir a toxicidade e retardar a ascensão da resistência microbiana (SHAH; CHEN; 2017).

A interação farmacodinâmica entre antibióticos e também com outras substâncias, utilizados de forma combinada, é geralmente analisada através de experimentos empregando o método do tabuleiro de xadrez, também conhecido por método de *checkerboard*; uma metodologia simples e rápida que pode ser usada para

investigar combinações de antibióticos e de outras substâncias na presença de várias cepas (CHAUZY et al., 2019).

As associações de fármacos podem ser aditivas, sinérgicas, antagônicas ou indiferentes (SHAH; CHEN; 2017). As terapias combinadas são geralmente favorecidas nas situações em que os efeitos dos antibacterianos combinados substituem a soma dos resultados dos fármacos utilizados isoladamente (VAMBE et al., 2018).

A principal vantagem dessas associações é a interação do tipo sinérgica, na qual os efeitos antifúngicos apresentados são mais satisfatórios que a atividade individual de cada substância (MEIRELLES et al., 2017).

A aplicação de combinações de fármacos sinérgicos tem a competência de auxiliar na prevenção e superação da resistência aos medicamentos. E ainda existem suposições de que essa aplicação diminua as chances de ocorrência da resistência porque isso compete à múltiplas mutações para contornar ambos os fármacos, e esse fenômeno ocorre em menores probabilidades quando existe associações (GAYVERT et al., 2017).

Além disso, essas terapias sinérgicas são capazes de reduzir o crescimento e o desenvolvimento de mutações resistentes, potencializam a eficácia dos antibióticos, aumentam seu espectro de ação e sua biodisponibilidade (VAMBE et al., 2018).

A associação de fármacos ativos contra *C. albicans* é capaz de fornecer uma alternativa terapêutica promissora e pode apresentar-se mais útil do que os compostos utilizados isoladamente. Desse modo, algumas substâncias naturais são investigadas quanto aos seus efeitos sinérgicos com algumas classes de antifúngicos, como os azóis, polienos e equinocandinas (ZIDA et al., 2017).

Por isso, a busca por novos metabólitos ativos entra como um instrumento propício para o desenvolvimento e produção de novos antibacterianos e antifúngicos (CARVALHO et al., 2018), como por exemplo, os glicosídeos.

### 3.7 Glicosídeos

Os glicosídeos são moléculas orgânicas obtidas por meio da reação de glicosilação em que uma porção glicona (grupo sacarídico) está ligada a uma porção aglicona (grupo não sacarídico) (SOARES et al., 2018). Essas moléculas exercem

papéis fundamentais nos organismos vivos, dentre os quais envolvem a regulação do crescimento das plantas, estimulante da musculatura cardíaca e atua como fonte de energia para os organismos. Estes, geralmente, podem apresentar-se através de ligações do tipo C-, O-, N- e S- glicosídicas (VIEIRA, 2017).

Hex-2-enopiranosídeos, por exemplo, conhecidos como pseudoglicais, forneceram um setor primitivo para desenvolvimentos sintéticos e mecânicos na química de carboidratos durante as últimas décadas. O primeiro relato de uma molécula pertencente a essa categoria foi feito por Fischer, embora sua estrutura correta pudesse ser estabelecida por Bergmann. No entanto, o processo que produziu intermediários sintéticos amplamente reconhecidos como hex-2-enopiranosídeos só foi disponibilizado em escala preparativa em 1969 por Ferrier e Prasad. Desde então, os hex-2-enopiranosídeos têm sido utilizados para uma diversidade de aplicações sintéticas (GOMEZ et al., 2015).

Especificamente, os glicosídeos 2,3-insaturados, também chamados pseudoglicosídeos ou enosídeos, são uma classe importante de produtos naturais com muitas atividades biológicas e capacidade de se adaptar como substrato para reações posteriores. Estão envolvidos em processos bioquímicos, como o reconhecimento molecular, interação célula-célula, reconhecimento imunológico e transmissão de informações biológicas. Estes são facilmente transformados em importantes compostos bioativos, como os oligossacarídeos, glicopeptídeos, nucleosídeos, antibióticos, ácidos urônicos e outros produtos naturais (TATINA et al., 2019).

As atividades antibacterianas e anticâncer significativas dos glicosídeos têm atraído muitos pesquisadores e cientistas a desenvolver estudos para avanços na melhoria da atividade biológica desses compostos por glicosilação (OBCHOEI et al., 2016).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Local de realização

Os experimentos foram realizados nos laboratórios de bioquímica e microbiologia do bloco J da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG CES, campus Cuité, Paraíba.

### 4.2 Cepas fúngicas

No estudo foram utilizadas cinco cepas de *Candida* spp.: *C. albicans* ATCC 76615, *C. albicans* ATCC 76485, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. tropicalis* ATCC 13803 e *C. krusei* ATCC 6258.

No experimento de sensibilidade aos antimicrobianos foi empregado um inóculo compreendendo, aproximadamente,  $1 \times 10^6$  a  $5 \times 10^6$  UFC/mL com turvação correspondente ao tubo 0,5 da escala de McFarland. Teve auxílio de uma alça para transferência das colônias e foi preparado em solução salina estéril a 0,9%.

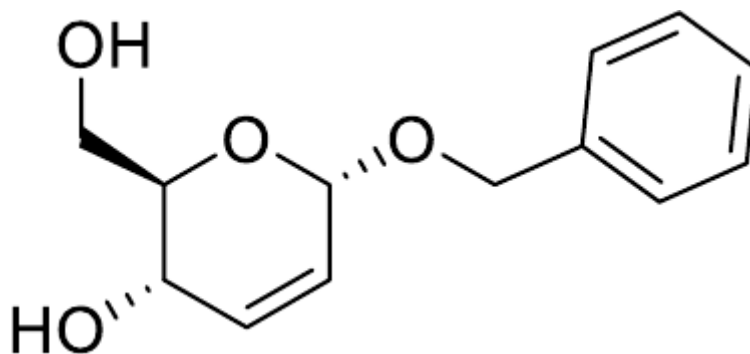
### 4.3 Substância utilizada

O benzil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (glicosídeo 2,3-insaturado), foi sintetizado, purificado, caracterizado e teve sua estrutura química elucidada por Rodrigo Ribeiro Alves Caiana e Juliano Carlo Rufino Freitas.

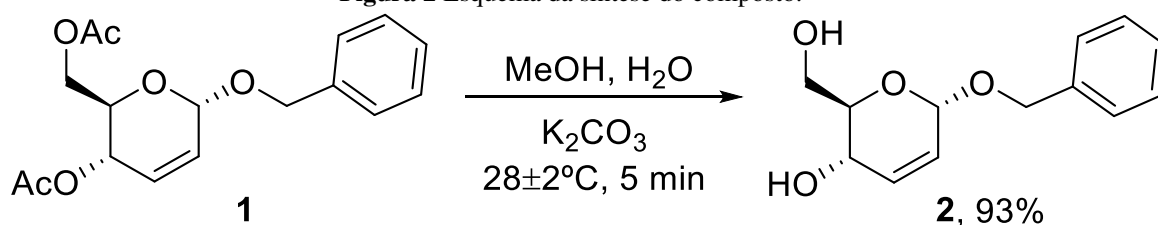
O processo de síntese e purificação do benzil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foi realizado no laboratório de Síntese Orgânica (LASO), localizado no Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité.

As análises espectrométricas (Rotação Específica; Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono) do referido composto foram realizadas na Central Analítica da Universidade Federal do Pernambuco – Campus Recife.

**Figura 1** Estrutura do benzil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo.



**Figura 2** Esquema da síntese do composto.



#### 4.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A solução foi preparada de acordo com as normas estabelecidas pelo Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica – CLSI, 2008, com modificações. A solução do glicosídeo 2,3-insaturado foi disposta com auxílio de dimetilsulfóxido (DMSO); utilizado para dissolução desta substância. Foram utilizados controles com DMSO nas mesmas concentrações empregados nos testes.

A CIM foi determinada a partir da técnica de microdiluição em caldo. Foram utilizadas placas estéreis transparentes contendo 96 cavidades. O meio de cultura líquido utilizado foi o RPMI – 1640. As concentrações testadas do glicosídeo 2,3-insaturado foram de 1024  $\mu\text{g/mL}$  a 1  $\mu\text{g/mL}$  em diluições seriadas 1:2. O experimento foi conduzido com  $1-5 \times 10^5$  UFC/mL cada cavidade. Todos os testes foram realizados em triplicata.

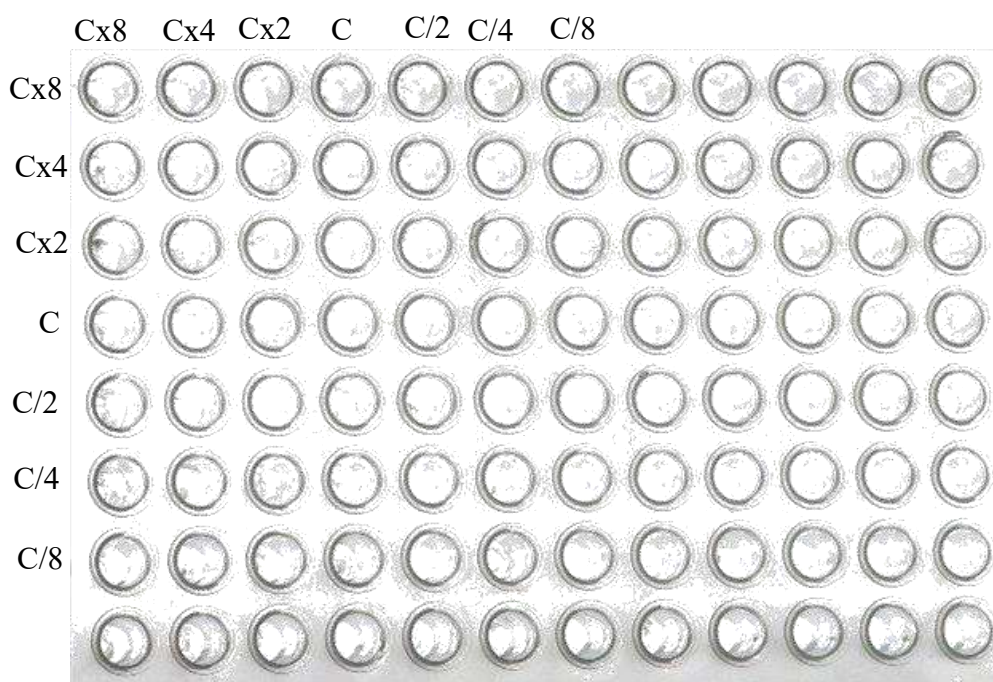
Posteriormente, as placas foram incubadas em estufa a 35 °C por 24 - 48 horas. Foi considerada como CIM, a menor concentração da substância capaz de inibir o crescimento visual das cepas utilizadas nos testes de sensibilidade (CLSI, 2008).

#### 4.5 Associação das substâncias

Para a realização da associação foram preparadas, em tubos separados, diferentes soluções das substâncias nas concentrações CIMx8, CIMx4, CIMx2, CIM, CIM/2, CIM/4 e CIM/8.

A associação foi realizada pelo método de *checkerboard* para a determinação do Índice de Concentração Inibitória Fracionada (ICIF) em placas estéreis contendo 96 cavidades.

As soluções das devidas substâncias foram dispostas nas placas de modo que as concentrações do glicosídeo 2,3-insaturado, dispostas na vertical, associassem com todas as concentrações da anfotericina B, as quais foram dispostas de forma horizontal. Os ensaios foram realizados em triplicata.



Foi utilizado um inóculo contendo  $1-5 \times 10^5$  UFC/mL em cada uma das cavidades. O estudo foi realizado com a cepa *C. albicans* ATCC 76615 e *C. albicans* ATCC 76485.

Logo após a realização das associações, as placas foram encubadas em estufa a 35 °C, por 24-48 horas. A leitura dos resultados foi feita visualmente.

O Índice de Concentração Inibitória Fracionada (ICIF) foi calculado através da seguinte fórmula:  $ICIF = CIF_A + CIF_B$  (PIPPI, 2014). Considerando que “A” seja o glicosídeo e “B” a anfotericina B. A Concentração Inibitória Fracionada (CIF) foi calculada comparando o valor da CIM de cada substância isolada com a CIM derivada da associação (segue a baixo). Dessa forma, a associação foi classificada como sinérgica ( $ICIF \leq 0,5$ ), com aditiva ( $ICIF > 0,5$  e  $< 1,0$ ), indiferente (1 a 4) ou antagônica ( $\geq 4$ ) (DOERN, 2014).

**Figura 3** Esquema do cálculo da associação.

$$ICIF = \left( \frac{CIM_A \text{ comb. B}}{CIM_A \text{ sozinho}} \right) + \left( \frac{CIM_B \text{ comb. A}}{CIM_B \text{ sozinho}} \right)$$

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

*Candida* spp. engloba aproximadamente 200 espécies de levedura e continua sendo o principal gênero causador de infecções fúngicas invasivas (LU et al., 2018).

De acordo com a distribuição das espécies, a *C. albicans* é a espécie mais prevalente, corroborando os estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos, Europa e no Oriente Médio, onde as infecções fúngicas por *Candida* spp. são mais frequentemente ocasionadas por *C. albicans* (WHALEY et al., 2017).

A Tabela 1 mostra que, o glicosídeo 2,3-insaturado não apresentou atividade contra a maioria das cepas nas concentrações testadas, com exceção apenas da *C. albicans* ATCC 76615 e *C. albicans* ATCC 76485. Do contrário, a anfotericina B inibiu o crescimento de todas as cepas. Do mesmo modo que já foi relatado em outros estudos, em que a maior parte das espécies de *Candida* spp. mantêm-se suscetíveis a esse antifúngico (TOUIL; OTMANI; BOUCHERIT; 2018).

**Tabela 1** Valores da CIM\* em µg/mL das substâncias testadas.

Cepa	Glicosídeo**	Anfotericina B
<i>C. albicans</i> ATCC 76615	1024	0,5
<i>C. albicans</i> ATCC 76485	1024	0,5
<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	-	0,25
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	-	0,25
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	-	0,25

**Fonte:** dados da pesquisa.

\*Concentração Inibitória Mínima

\*\*Benzil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (Glicosídeo 2,3-insaturado)

-Ausência de atividade antifúngica nas concentrações testadas

Diversos estudos foram realizados em relação a atividade antimicrobiana de diferentes tipos de glicosídeos. Sati et al. (2019), testaram os três principais glicosídeos flavanóides de *Ginkgo biloba* (quercetina, kaempferol, isorannetina e a mistura destes) e concluíram que a ação sinérgica de todos os três compostos apresentou maior atividade antimicrobiana em comparação com os efeitos dos compostos de forma individual.

Um glicosídeo sintético com estrutura análoga ao glicosídeo 2,3-insaturado utilizado nesta pesquisa foi sintetizado (também por meio da glicosilação) e testado quanto a sua atividade antibacteriana. Os resultados demonstraram que esse glicosídeo obteve uma

boa atividade antibacteriana *in vitro* com Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) tão baixas quanto 8 µg/mL (QIAO et al., 2016).

Brahimi et al. (2017) também avaliaram a atividade antibacteriana de alguns compostos N-glicosídeos, os quais afetaram todas as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas testadas no estudo.

Guo et al. (2017) isolaram alguns desses glicosídeos poliacetilenos com atividade antimicrobiana contra *Bacillus anthracis* a partir das gemas de *Coreopsis tinctoria*, nesse caso não foi reconhecida atividade antifúngica contra espécies de *Candida* spp., mas uma boa atividade antibacteriana.

Citando caso análogo, diversos estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os glicosídeos triterpênicos podem aumentar a suscetibilidade de algumas bactérias a certos antibióticos (DUBOIS; WAGNER; 2017).

Em achados de pesquisas anteriores, um glicosídeo triterpenóide denominado enfumafungina apresentou propriedades farmacocinéticas e atividade antifúngica *in vitro* semelhante à caspofungina, o seu espectro de ação é semelhante ao das equinocandinas com potente atividade *in vitro* contra uma variedade de fungos dos gêneros *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. Foi relatado com CIM de 90 µg/mL contra *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*, mas apresentando valores da CIM maiores para *C. krusei* (BIRCH; SIBLEY; 2017). Consequentemente, se apresenta como um potente agente promissor para desenvolvimento de um novo antifúngico com possibilidade de ampla eficácia terapêutica.

Dessa forma, a substância utilizada neste trabalho, o glicosídeo 2,3-insaturado, é um composto totalmente relevante biologicamente, pois pertence a classe dos O-glicosídeos, que tem ganhado grande relevância como agentes terapêuticos promissores para tratamento de diversas patologias (KHAN et al., 2017).

Embora a anfotericina B tenha uma ação extremamente potente e eficaz contra fungos patogênicos, estão surgindo cada vez mais cepas de *Candida* spp. resistentes à esse antifúngico que apresenta uma diversidade de efeitos indesejáveis, dentre eles a nefrotoxicidade (TARGINO, 2017). Dessa forma, com a associação de diferentes princípios ativos faz-se possível aumentar a potência dos fármacos, reduzir a toxicidade e os efeitos adversos e superar a barreira da resistência (SPADER, 2017).

Essas novas terapias, incluindo combinações de fármacos com diferentes mecanismos de ação podem melhorar a eficácia dos tratamentos (CARVALHO, 2015). A flucitosina, por exemplo, é um antifúngico bastante utilizado em associação a outros

agentes antifúngicos, inclusive com a anfotericina B, que contribui para o progresso do tratamento e diminuição dos efeitos colaterais (COSTA, 2017).

A terapia combinada tem sido reconhecida afim de reduzir a probabilidade de resistência e a toxicidade do fármaco, diminuir a dose e aumentar o espectro de ação das substâncias associadas (NARAYANASWAMY et al., 2018).

A combinação de substâncias com um antibiótico convencional pode aumentar seu espectro de ação contra vários microrganismos, especialmente bactérias. Os antibióticos podem sofrer modificações em sua estrutura química quando associados a outras substâncias, alterações essas que podem potencializar a sua atividade biológica, levando a resultados eficazes mesmo em baixas concentrações, consideradas não tóxicas, o que possibilita novas formas de atividade contra mecanismos de resistência e virulência (LEAL et al., 2019).

O ensaio padrão de microdiluição em tabuleiro de xadrez (*checkerboard*) foi utilizado para testar as combinações, assim sendo, a tabela 2 demonstra o resultado da associação do glicosídeo 2,3-insaturado com a anfotericina B.

**Tabela 2** Associação do glicosídeo 2,3-insaturado com a anfotericina B.

Cepa	CIF* Glicosídeo	CIF Anfotericina B	ICIF**	Interpretação
<i>C. albicans</i> ATCC 76615	0,125	2,0	2,125	Indiferente
<i>C. albicans</i> ATCC 76485	0,5	2,0	2,5	Indiferente

**Fonte:** dados da pesquisa.

\*Concentração Inibitória Fracionada (CIF)

\*\*Índice da Concentração Inibitória Fracionada (ICIF)

De acordo com a Tabela 2, os resultados da associação do glicosídeo 2,3-insaturado com a anfotericina B, medicamento considerado “padrão ouro”, o qual é amplamente utilizado para o tratamento de infecções fúngicas graves (KHAN et al., 2017), foi classificada como indiferente, determinando que o glicosídeo não interferiu na atividade da anfotericina B.

Em trabalho semelhante, foi avaliada a atividade de um glicosídeo, o prop-2-in-1-il 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (molécula estruturalmente relacionada ao glicosídeo 2,3-insaturado testado nesse trabalho), contra algumas espécies de *Candida* não-*albicans*. Utilizando a mesma metodologia, sua associação com a anfotericina B apresentou um efeito sinérgico (SOARES et al., 2018), resultado esse

bastante satisfatório, mostrando sua grande potencialidade para a estratégia da terapia combinada.

A resistência de microrganismos aos antibióticos é a causa mais comumente relatada de falha no tratamento de infecções da corrente sanguínea que leva à fatalidade dos pacientes (PHAM et al., 2019).

Para o tratamento de candidíase, os azóis tem sido largamente utilizados na prática clínica devido a sua eficácia e baixa toxicidade. No entanto, em consequência da sua aplicação a longo prazo, a resistência das espécies de *Candida* spp. aos azóis tem emergido continuamente, especialmente relacionada ao fluconazol. Portanto, terapias que envolvem a combinação de fármacos antifúngicos com outras substâncias podem ser uma estratégia crucial para tratar infecções ocasionadas por *Candida* spp. (LU et al., 2018).

Com base em outras pesquisas, foi demonstrado que a combinação de um glicosídeo glicirrizina com fármacos antifúngicos pode-se mostrar eficiente no aperfeiçoamento da atividade desses fármacos, como o clotrimazol contra cepas de *C. albicans* (DUBOIS; WAGNER; 2017).

Em conformidade, a gentamicina (um aminoglicosídeo, com estruturas que se assemelham ao glicosídeo utilizado no presente estudo) quando combinada com antifúngicos da classe dos azóis (fluconazol, voriconazol e itraconazol) apresentou efeitos sinérgicos contra *C. albicans*, diminuindo consideravelmente os valores da CIM (LIU et al., 2019).

Em ensaio qualitativo, também utilizando o método *checkerboard*, foi possível identificar combinações de griseofulvina e terbinafina, apresentando resultados aditivos de fármacos contra dezesseis fungos patogênicos (LANA et al., 2018).

Em outro exemplo de combinação, um estudo realizado constata que a sinvastatina e a atorvastatina conseguiram inibir extensivamente o crescimento de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Devido a esse potencial, existem relatos de que há uma possível aprimoração da atividade antifúngica dos azóis quando combinados com as estatinas (MORAES; PEREIRA; 2019).

Diante disso, Nyilasi et al. (2010), avaliaram a atividade antifúngica da lovastatina, sinvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina e pravastatina combinada com cetoconazol, miconazol, fluconazol e itraconazol contra *C. albicans* e *C. glabrata*. A maioria das combinações apresentaram interações aditivas. No entanto, houve várias interações sinérgicas, como a combinação de rosuvastatina e atorvastatina com miconazol

contra *C. albicans*, fluvastatina e lovastatina com fluconazol contra *C. albicans*, lovastatina e atorvastatina com fluconazol contra *C. glabrata* e rosuvastatina com itraconazol também contra *C. albicans* (MORAES; PEREIRA; 2019).

Com isso, tendo em vista a atividade apresentada contra as cepas de *C. albicans* utilizadas neste trabalho, fica como alternativa a elaboração de mais estudos e/ou modificações na molécula do glicosídeo 2,3-insaturado para aperfeiçoar seus efeitos contra uma diversidade de fungos ou até mesmo contra outros microrganismos.

## 6 CONCLUSÃO

Diante de tudo, conclui-se que o glicosídeo 2,3-insaturado apresentou atividade antifúngica contra as cepas de *C. albicans* ATCC 76615 e *C. albicans* ATCC 76485, com CIM de 1024 µg/mL. Porém não apresentou inibição do crescimento das demais cepas nas concentrações em que foi testado. Sua associação com a anfotericina B, realizada pelo método *checkerboard*, foi classificada como indiferente, ou seja, a substância não interferiu na atividade da anfotericina B.

Desse modo, fica a alternativa da realização de mais estudos e modificações na molécula do glicosídeo 2,3-insaturado, para aperfeiçoamento da sua atividade contra diversos fungos, especialmente aqueles mais prevalentes, como as espécies de *Candida* spp.

## REFERÊNCIAS

- ASHONG, C. N.; HUNTER, A. S.; MANSOURI, M. D.; CADLE, R. M.; HAMILL, R. J.; MUSHER, D. M. Aderência às diretrizes de candidemia em um Centro Médico da VA (Assuntos de Veteranos). **Revista Internacional de Ciências da Saúde**. v. 11, n. 3, Jul./Set. 2017.
- BARTNIK, M.; FACEY, P. C. Capítulo 8-Glicosídeos. **Farmacognosia**, p. 101-161, 2017.
- BEARDSLEY, J.; HALLIDAY, C. L.; CHEN, S. C. A.; SORRELL, T. C. Respondendo ao surgimento de resistência a drogas antifúngicas: perspectivas do banco e da beira do leito. **Revista Microbiologia Futura**, v. 13, n. 10, p. 1175-1191, Ago. 2018.
- BENEDICT, K.; RICHARDSON, M.; VALLABHANENI, S.; JACKSON, B. R.; CHILLER, T. Questões emergentes, desafios e mudanças na epidemiologia dos surtos de doenças fúngicas. **Revista A Lanceta**, v. 17, n. 12, p. 403-411, Dez. 2017.
- BIRCH, M.; SIBLEY, G. 5.22 – Revisão de Química Antifúngica. **Química Medicinal Abrangente III**, v. 5, p. 703-716, 2017.
- BLOOS, F.; HELD, J.; SCHLATTMANN, P.; BRILLINGER, N.; KURZAI, O.; CORNELLY, O. A.; RUDEL, D. T. Diagnóstico baseado em (1,3) – $\beta$ -D-glucano de infecção invasiva por *Candida* versus diagnóstico baseado em cultura em pacientes com sepse e com risco aumentado de infecção invasiva por *Candida* (CandiSep): protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado. **Revista Trials**, v. 19, n. 472, 2018.
- BONGOMIN, F.; GAGO, S.; OLADELE, R. O.; DENNING, D. W. Prevalência global e multinacional de doenças fúngicas – precisão estimada. **Jornal de Fungos**, v. 3, n. 4, Out. 2017.
- BURIAN, J. P.; SACRAMENTO, L. V. S.; CARLOS, I. Z. Controle da infecção fúngica pelos extratos de alho (*Allium sativum* L.) e modulação da atividade de macrófagos peritoneais em modelo murino de esporotricose. **Revista Brasileira de Biologia**, v. 77, n. 4, São Carlos, Nov. 2017.
- BRAHIMI, F. T.; BELKADI, M.; OTHMAN, A. A. Síntese de surfactantes não iônicos com anel azólico contendo N-glicosídeos e sua atividade antibacteriana. **Jornal Árabe de Química**, v. 10, supl. 2, p. S1690-S1698, Mai. 2017.
- CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifúngicos. **Farmacologia Bioquímica**, v. 133, p. 86-96, Jun. 2017.
- CARVALHO, R. S.; CAROLLO, C. A.; MAGALHÃES, J. C.; PALUMBO, J. M. C.; BOARETTO, A. G.; NUNES E SÁ, I. C.; FERRAZ, A. C.; LIMA, W. G.; SIQUEIRA, J. M.; FERREIRA, J. M. S. Atividade antibacteriana e antifúngica da fração acetato de etila enriquecida em compostos fenólicos de *Cochlospermum regium* (mart. Et. Schr.) Raízes de Pilger: Mecanismos de ação e sinergismo com tanino e ácido gálico. **Jornal Sul Africano de Botânica**, v. 114, p. 181-187, Jan. 2018.
- CARVALHO, M. G. **Avaliação biofarmacêutica visando subsidiar associação dos fármacos benznidazol e itraconazol**. 2015. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências

Farmacêuticas) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2015.

COSTA, A. O. C. **Estudo *in vitro* e *in silico* da atividade antifúngica dos isômeros r-(+) e s-(-) citronelal sobre fungos do gênero *Cryptococcus***. 2017. 52 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.

COLOMBO, A. L.; ALMEIDA JUNIOR, J. N.; SLAVIN, M. A.; CHEN, S. C. A.; SORRELL, T. C. *Candida* e doenças invasivas do mofo em pacientes graves não neutropênicos e pacientes com câncer hematológico. **Revista A Lanceta**, v. 17, Ed. 11, p. 344-356, Nov. 2017.

COKOL, M.; LI, C.; CHANDRASEKARAN, S. Modelo quimiogenômico identifica combinações de drogas sinérgicas robustas ao microambiente de patógenos. **Revista Biologia Computacional PLOS**, v. 14, n. 12, Dez. 2018.

COLE, D. C.; GOVENDER, N. P.; CHAKRABARTI, A.; SACARLAL, J.; DENNING, D. W. Melhoria da identificação e manejo de doenças fúngicas: sistemas combinados de saúde e abordagens de saúde pública. **Revista A Lanceta**, v. 17, n. 12, p. 412-419, Dez. 2017.

CHAUZY, A.; BUYCK, J.; JONGE, B. L. M.; MARCHAND, S.; GRÉGOIRE, N.; COUET, W. Modelação farmacodinâmica dos dados do *checkerboard* do inibidor da  $\beta$ -lactama/ $\beta$ -lactamase: ilustração com aztreonam-avibactam. **Microbiologia Clínica e Infecção**, v. 25, Ed. 4, Abr. 2019.

CORTÉS, J. C. G.; CURTO, M. A.; CARVALHO, V. S. D.; PÉREZ, P.; RIBAS, J. C. A parede celular fúngica como alvo para o desenvolvimento de novas terapias antifúngicas. **Revista Avanços da Biotecnologia**, Fev. 2019.

DAVIDSON, L.; NETEA, M. G.; KULLBERG, B. J. Susceptibilidade do paciente à candidíase – um potencial para a Imunoterapia Adjunta. **Revista de Fungos**, v. 4, n. 1, Jan. 2018.

DUBOIS, M. A. L.; WAGNER, H. Novas perspectivas para os glicosídeos triterpênicos naturais como possíveis adjuvantes. **Revista Fitomedicina**, v. 37, p. 49-57, Dez. 2017.

EJEMBI, J.; SULEIMAN, M.; JIMOH, O.; OLAYINKA, A. Espécie de *Candida* resistente a drogas causando infecções fúngicas invasivas em uma instituição terciária no norte da Nigéria. **Revista Internacional de Doenças Infecciosas**, v. 73, p. 281, Ago. 2018.

ESPINEL-INGROFF, A. Agentes Antifúngicos. **Enciclopédia de Microbiologia**, p. 140-159, 2019.

GAYVERT, K. M.; ALY, O.; PLATT, J.; BOSENBERG, M. W.; STERN, D. F.; ELEMENTO, O. Uma abordagem computacional para identificar combinações de drogas sinérgicas. **Revista Biologia Computacional PLOS**, 2017.

GOMEZ, A. M.; LOBO, F.; MIRANDA, S.; LOPEZ, J. C. Uma pesquisa de aplicações sintéticas recentes de 2,3-didesoxi-hex-2-enopiranósídeos. **Revista Moléculas**, v. 20, n. 5, p. 8357-8394, Mai. 2015.

GOULART, L. S.; SOUZA, W. W. R.; VIEIRA, C. A.; LIMA, J. S.; OLINDA, R. A.; ARAÚJO, C. Colonização oral por espécies de *Candida* em pacientes HIV positivo: estudo de associação e suscetibilidade antifúngica. **Revista Einstein**, São Paulo, v. 16, n. 3, Ago. 2018.

GUZZETTI, L. B.; CECÍLIA, M.; VESCINA, M.; GIL, F.; GATTI, B. M. Candidemia em pediatria: distribuição de espécies e susceptibilidade antifúngica. **Revista Argentina de Microbiologia**, Buenos Aires, v. 49, n. 4, p. 320-322, out./dez. 2017.

GUO, J.; WANG, A.; YANG, K.; DING, H.; HU, Y.; YANG, Y.; HUANG, S.; XU, J.; LIU, T.; YANG, H.; XIN, Z. Isolamento, caracterização e atividades antimicrobianas de poliacetileno glicosídeos da *Coreopsis tinctoria* Nutt. **Fitoquímica**, v. 136, p. 65-69, Abr. 2017.

HENAO-MARTÍNEZ, A. F.; DUARTE, D. V. Capítulo 13 – Meningite Criptocócica e outras infecções fúngicas oportunistas do Sistema Nervoso Central: epidemiologia, patogênese, diagnóstico e tratamento. **A Microbiologia das Infecções do Sistema Nervoso Central**, p. 261-278, 2018.

HUNNIGER, K.; KURSAI, O. Fagócitos como atores centrais na defesa contra infecção fúngica invasiva. **Revista Seminários em Biologia Celular e do Desenvolvimento**, v. 89, p. 3-15, Mai. 2019.

KADOSH, D. Mecanismos reguladores que controlam a morfologia e patogênese em *Candida albicans*. **Opinião Atual em Microbiologia**, v. 52, p. 27-34, 2019.

KHAN, H.; KHAN, Z.; AMIN, S.; MABKHOT, Y. N.; MUBARAK, M. S.; HADDA, T. B.; MAIONE, F. Moléculas bioativas de plantas contendo glicosídeos como compostos principais para o tratamento de infecção fúngica: uma revisão. **Biomedicina e Farmacoterapia**, v. 93, p. 498-509, Set. 2017.

KUNG, H. C.; HUANG, P. Y.; CHEN, W. T.; KO, B. S.; CHEN, Y. C.; CHANG, S. C.; CHUANG, Y. C. 2016 diretrizes para o uso de agentes antifúngicos em pacientes com doenças fúngicas invasivas em Taiwan. **Jornal de Microbiologia, Imunologia e Infecção**, v. 51, p. 1-17, 25 Jul. 2018.

LANA, A. J. D.; PIPPI, B.; CARVALHO, A. R.; MORAES, R. C.; KAISER, S.; ORTEGA, G. G.; FUENTEFRIA, A. M.; SILVEIRA, G. P. Efeito aditivo in vitro nas combinações de griseofulvina e terbinafina contra dermatófitos multirresistentes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 54, n. 2, São Paulo, Jul. 2018.

LEAL, A. L. A. B.; MACHADO, A. J. T.; BEZERRA, C. F.; INÁCIO, C. E. S.; ROCHA, J. E.; SALES, D. L.; FREITAS, T. S.; ALMEIDA, W. O.; AMARAL, W.; SILVA, L. E.; FERRIANI, A. P.; MAIA, B. H. L. N. S.; BRAGA, M. F. B. M.; BARRETO, H. M.; COUTINHO, H. D. M. Identificação química e potencial antimicrobiano do óleo essencial de *Piper rivinoides* kunth (BETIS-WHITE). **Revista de Toxicologia Alimentar e Química**, v. 131, Jun. 2019.

LIU, Y.; WANG, W.; YAN, H.; WANG, D.; ZHANG, M.; SUN, S. Atividade anti-*Candida* de antibióticos existentes e seus derivados, quando utilizada por si só ou em combinação com antifúngicos. **Revista Microbiologia do Futuro**, v. 14, n. 10, Ago. 2019.

LIMA, B. **Anfotericina B pré-aquecida: avaliação da atividade frente a isolados clínicos de *Candida spp.* do HU-UFSC**. 2017. 72f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2017.

LOCKHART, S. R.; GUARNER, J. Infecções fúngicas emergentes e reemergentes. **Seminários em Patologia Diagnóstica**, Abr. 2019.

LU, M.; YU, C.; CUI, X.; SHI, J.; YUAN, L.; SOL, S. Gentamicina sinergiza com azóis contra *Candida albicans* resistente. **Jornal Internacional de Agentes Antimicrobianos**, v. 51, Ed. 1, p. 107-114, Jan. 2018.

MEIRELLES, G. C.; PIPPI, B.; HATWIG, C.; BARROS, F. M. C.; OLIVEIRA, L. F. S.; POSER, G. L.; FUENTEFRÍA, A. M. Atividade antifúngica sinérgica da fração lipofílica de *Hypericum carinatum* e fluconazol. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 1, Curitiba, Jan./Fev. 2017.

MORAES, D. C.; PEREIRA, A. F. Insights sobre a atividade anticandidal de drogas não antifúngicas. **Jornal de Micologia Médica**, Jul. 2019.

MONTERO, M. M.; OCHOA, S. D.; CAUSAPÉ, C. L.; VANSCHOY, B.; LUQUE, S.; SORLI, L.; CAMPILLO, N.; PADILLA, E.; PRIM, N.; SEGURA, C.; POMAR, V.; RIVERA, A.; GRAU, S.; AMBROSE, P. G.; OLIVER, A.; HORCAIADA, J. P. A combinação de colistina e meropenem é sinérgica *in vitro* contra *Pseudomonas aeruginosa* extensivamente resistente a medicamentos (XDR), incluindo clones de alto risco. **Jornal de Resistência Antimicrobiana Global**, 2019.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NARAYANASWAMY, V. P.; GIATPAIBOON, S. A.; UHRIG, J.; ORWIN, P.; WIESMANN, W.; BAKER, S. M.; TOWNSEND, S. M. Atividade *in vitro* do novo glicopolímero contra isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* multirresistente. **Revista PLOS ONE**, Jan. 2018.

NIU, X. X.; LI, T.; ZHANG, X.; WANG, S. X.; LIU, Z. H. *Lactobacillus crispatus* modula a resposta inata das células epiteliais vaginais a *Candida albicans*. **Revista Médica Chinesa**, v. 130, n. 3, p. 273-279, 5 Fev. 2017.

NYILASI, I.; KOCSUBÉ, S.; KRIZSAN, K.; GALGOCZY, L.; PESTI, M.; PAPP, T.; VAGVOLGYI, C. Interações sinérgicas *in vitro* dos efeitos de várias estatinas e azóis contra alguns fungos clinicamente importantes. **Cartas de Microbiologia FEMS**, v. 307, Ed. 2, p. 175-184, Jun. 2010.

OBCHOEI, S.; MARTE, R.; WONGKHAM, C.; WONGKHAM, S. Novos glicosídeos sintéticos de monotriazol induzem a parada do ciclo celular G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> e apoptose em células de colangiocarcinoma. **Revista Internacional de Pesquisa e Tratamento do Câncer**, v. 36, n. 11, p. 5965-5973, Nov. 2016.

PATIL, S.; RAO, R. S.; RAJ, A. T.; SANKETH, D. S.; SARODE, S.; SARODE, G. Transplante bucal oral em indivíduos com hábitos vegetarianos puros e dietéticos mistos. **Revista de Pesquisa Clínica e Diagnóstica**, v. 11, n. 7, p. 22-24, Jul. 2017.

- PAZ, C. Q. S.; TEIXEIRA, A. C. O. C.; JACOBI, C. C. B.; SANTOS, F. F. C.; SANTANA, H. C. P. S.; BORGES-PALUCH, L. R. Riscos associados à colonização por *Candida* na cavidade oral de escolares da rede municipal de Governador Mangabeira – BA. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 17, n. 1, p. 1-12, Jan./Jul. 2019.
- PERLIN, D. S.; RICHARDSON, R. R.; IZQUIERDO, A. A. O problema global da resistência antifúngica: prevalência, mecanismos e manejo. **Revista A Lanceta**, v. 17, n. 12, p. 383-392, Dez. 2017.
- PHAM, L. T. T.; PHARKJAKSU, S.; CHONGTRAKOOL, P.; SUWANNAKARN, K.; NGAMSKULRUNGROJ, P. Um predomínio do Clade 17 *Candida albicans* isolado de hemoculturas em um hospital terciário na Tailândia. **Revista Fronteiras em Microbiologia**, v. 10, n. 1194, Jun. 2019.
- PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistência de *Candida* a azóis e equinocandinas em todo o mundo. **Microbiologia clínica e Infecção**, v. 25, Ed. 7, p. 792-798, Jul. 2019.
- QIAO, Y.; HUANG, Y.; FENG, F.; CHEN, Z. G. Síntese enzimática eficiente e atividade antibacteriana do andrografolídeo glicosídeo. **Bioquímica de Processos**, v. 51, Ed. 5, p. 675-680, Mai. 2016.
- QUINDÓS, G. Epidemiologia das micoses invasivas; uma paisagem em mudança contínua. **Revista Ibero-americana de Micologia**, v. 35, n. 4, p. 171-178, Out./Dez. 2018.
- QUINTANA, S. C.; SJOSTROM, P. D.; BALDEÓN, G. M.; SOCARRÁS, D. A.; PAZ, M. C.; MOLINA, A. H. Genoma de *Candida albicans* e resistência a drogas. **Revista Uninorte de Saúde**, v. 33, n. 3, Barranquilla, Set./Dez. 2017.
- RAUTEMA-RICHARDSON, R.; RICHARDSON, M. D. Infecções fúngicas sistêmicas. **Revista Medicina**, v. 45, Ed. 12, p. 757-762, Dez. 2017.
- RICHARDSON, J. P.; NAGLIK, J. R. Infecções Fúngicas da Mucosa. **Revista de fungos**, v. 4, n. 2, 2018.
- RUDKIN, F. M.; RAZIUNAITE, I.; WORKMAN, H.; ESSONO, S.; BELMONTE, R.; MACCALLUM, D. M.; JOHNSON, E. M.; SILVA, L. M.; PALMA, A. S.; FEIZI, D.; JENSEN, A.; ERWIG, L. P.; GOW, N. A. Anticorpos monoclonais anti *Candida* monoclonais derivados de células B humanas aumentam a fagocitose e protegem contra candidíase disseminada. **Revista Comunicações da Natureza**, v. 9, n. 5288, 2018.
- SALCI, T. P.; NEGRI, M.; ABADIO, A. K. R.; SVIDZINSKI, T. I. E.; KIOSHIMA, E. S. Segmentação *Candida* spp. para desenvolver agentes antifúngicos. **Revista Descoberta de Drogas Hoje**, v. 23, Ed. 4, p. 802-814, Abr. 2018.
- SATI, P.; DHYANI, P.; BHAT, I. D.; PANDEY, A. Glicosídeos flavonoides de *Ginkgo biloba* na perspectiva antimicrobiana com referência ao método de extração. **Jornal de Medicina Tradicional e Complementar**, v. 9, Ed. 1, p. 15-23, Jan. 2019.
- SANTOS, G. C. O.; VASCONCELOS, C. C.; LOPES, A. J. O.; CARTÁGENES, M. S. S.; FILHO, A. K. D. B.; NASCIMENTO, F. R. F.; RAMOS, R. M.; PIRES, E. R. R. B.; ANDRADE, M. S.; ROCHA, F. M. G.; MONTEIRO, C. A. Infecções por *Candida* e

Estratégia Terapêutica: mecanismos de ação para agentes tradicionais e alternativos. **Revista Fronteiras em Microbiologia**, v. 9, n. 1351, Jul. 2018.

SANTOS, M. G. C.; NÓBREGA, D. R. M.; ARNAUD, R. R.; SANTOS, R. C.; GOMES, D. Q. C.; PEREIRA, J. V. *Punica granatum* Linn. na prevenção da candidíase oral em pacientes que se submetem a tratamento antineoplásico. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 46, n. 1, Araraquara, 2017.

SOARES, G. L.; SANTOS, C. S.; FREITAS, J. C. R.; OLIVEIRA, W. A. Síntese e avaliação do prop-2-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3- dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo contra espécies não albicans de *Candida* e resultados da associação com a anfotericina B ou com o cetoconazol. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 9, n. 2, p. 43-50, Jun. 2018.

SHABAAN, A. E.; ELBAZ, L. M.; EL-EMSHATY, W. M.; SHOUMAN, B. O papel do (1,3)- $\beta$ -D-glucano no soro no diagnóstico precoce de infecções fúngicas invasivas em uma unidade de terapia intensiva neonatal. **Jornal de Pediatria**, v. 94, Ed. 5, p. 559-565, Set./Out. 2018.

SHAH, P.; CHEN, C. S. Sinergia Combinatória de antibióticos e peptídeos antimicrobianos. **Revista Translacional de Pesquisa Proteômica**, v. 3, p. 6-11, 2017.

SMITH, A. J.; TAORI, S. K.; SCHELENZ, S.; JEFFERY, K.; JOHNSON, E. M.; BORMAN, A. *Candida auris*: uma revisão da literatura. **Microbiologia Clínica Comentários**, v. 31, Ed. 1, Jan. 2018.

STROLLO, S.; LIONAKIS, M. S.; ADJEMIAN, J.; STEINER, C. A.; PREVOTS, D. R. Epidemiologia das hospitalizações associadas á candidíase invasiva, Estados Unidos, 2002-2012. **Jornal de Doenças Infecciosas Emergentes**, v. 23, n. 1, p. 7-13, Jan. 2017.

SPADER, T. B. **Avaliação da suscetibilidade de *Rhodotorula mucilaginosa* frente a associações de antifúngicos com fármacos diversos**. 2017. 49 f. Tese (Doutorado em Ciências Pneumológicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

TALAS, L.; SZIGETI, Z. M.; BANFALVI, G.; SZEMAN-NAGY, G. Efeito da anfotericina B e do voriconazol sobre o crescimento de conídios de *Aspergillus fumigatus* seguido de microscopia de lapso de tempo. **Revista AMB Express**, v. 9, n. 43, p. 1-8, Abr. 2019.

TAN, G. S. E.; HSU, L. Y. Visão de infecções fúngicas. **Módulo de Referência em Ciências Biomédicas**, 2018.

TATINA, M. B.; MENGXIN, X.; PEILIN, R.; JUDEH, Z. M. Síntese estereosseletiva robusta catalisada por ácido perfluorofenilborônico de glicosídeos ligados a O, C, N e S 2,3-insaturados. **Revista Beilstein de Química Orgânica**, v. 15, p. 1275-1280, Jun. 2019.

TARGINO, C. S. P. C. **Estudo da atividade antifúngica e dos mecanismos de ação do peptídeo Ctn[15-34], um fragmento C-terminal da crotalicidina, derivado de uma catelicidina expressa nas glândulas de veneno de cascavéis**. 2017. 131 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

- TONON, C. C.; FRANCISCONI, R. S.; BORDINI, E. A. F.; HUACHO, P. M. M.; SARDI, J. C. O.; SPOLIDORIO, D. M. P. Interações entre Terpinen-4-ol e Nistatina no biofilme de *Candida albicans* e *Candida tropicalis*. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 29, n. 4, Ribeirão Preto, Jul./Ago. 2018.
- TOUIL, H. F. Z.; OTMANI, Z. B.; BOUCHERIT, K. Atividade in vitro de combinações antifúngicas contra células planctônicas e sésseis de *Candida albicans* isoladas de dispositivos médicos em um departamento de terapia intensiva. **Jornal de Micologia Médica**, v. 28, Ed. 3, p. 414-418, Set. 2018.
- TSO, G. H. W.; CALDERON, J. A. R.; PAVELKA, N. A evasiva vacina anti-cândida: lições do passado e oportunidades para o futuro. **Revista Fronteiras na Imunologia**, v. 9, n. 897, Abr. 2018.
- VALDERRAMA, S. O.; MARTINEZ, J. A. H.; TORRES, A. E.; ESCUDERO, E. M.; GOMEZ, J.; HERNANDEZ, M. S. Micoses sistêmicas em pacientes não imunocomprometidos. **Revista Medicina**, v. 12, Ed. 57, p. 3349-3356, Mai. 2018.
- VAMBE, M.; AREMU, A. O.; CHUKWUJEKWU, J. C.; FINNIE, J. F.; STADEN, J. V. Triagem antibacteriana, estudos de sinergia e conteúdo fenólico de sete plantas medicinais sul-africanas contra cepas microbianas sensíveis e resistentes a drogas. **Jornal Sul Africano de Botânica**, v. 114, p. 250-259, Jan. 2018.
- VIEIRA, T. A. **Síntese de C-glicosídeos e derivados a partir de fontes renováveis**. 2017. 150 f. Dissertação (Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química na área de concentração: Novos Materiais e Química Fina) – Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de Lorena, Lorena, 2017.
- VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 3, p. 235-239, 2017.
- WIEDERHOLD, N. P. Resistência antifúngica: tendências atuais e futuras estratégias para combater. **Infecção e Resistência a Drogas**, v. 10, p. 249-259, 2017.
- WHALEY, S. G.; BERKOW, E. L.; RYBAK, J. M.; NISHIMOTO, A. T.; BARKER, K. S.; ROGERS, P. D. Resistência antifúngica do azol em espécies de *Candida albicans* e não albicans emergentes. **Revista Fronteiras em Microbiologia**, v. 7, Jan. 2017.
- ZIDA, A.; BAMBA, S.; YACOUBA, A.; OUEDRAOGO-TRAORE, R.; GUIGUEMDÉ, R. T. Produtos naturais anti-*Candida albicans*, fontes de novos antifúngicos: uma revisão. **Jornal de Micologia Médica**, v. 27, Ed. 1, p. 1-19, Mar. 2017.
- ZHANG, C.; YAN, G. Previsão de combinações de drogas sinérgicas através da integração de dados farmacológicos. **Revista Biotecnologia Sintética e de Sistemas**, v. 4, ed. 1, p. 67-72, Mar. 2019.
- ZHANG, H.; TAN, J.; KONTOYIANNIS, D. P.; ZHOU, Y.; LIU, W.; ZHU, P.; SHI, X.; WAN, Z.; LI, R.; LIU, W. Triagem da susceptibilidade *in vitro* de posaconazol em isolados clínicos de *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* e analisando a sequência de ERG11 ou CYP51A em isolados não-selvagens da China. **Microbiologia de Diagnóstico e Doença Infeciosa**, Mai. 2019.