

Artigo científico

Tratamento e manejo clínico das candidíases: uma breve revisão da literatura

Treatment and clinical management of candidiasis: a brief review of the literature

José Roberto Dantas de Andrade Santos¹, Edeltrudes de Oliveira Lima², José Lucas Ferreira Marques Galvão³, Abrahão Alves de Oliveira Filho⁴

¹Doutorando do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB. E-mail: joseroberto@ccs.ufpb.br.

²Doutora em Farmácia (Análises Clínicas) pela Universidade de São Paulo, SP. E-mail: edelolima@yahoo.com.br.

³Mestre em Farmacologia pelo Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB. E-mail: luksfmgalvao_4@hotmail.com.

⁴Doutor em Farmacologia pelo Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB. E-mail: abrahao.farm@gmail.com.

Resumo: As espécies de *Candida* são comensais e, portanto, fazem parte da flora humana normal e estão localizadas na pele e nos tratos gastrointestinal e genital. No entanto, também pode causar várias infecções em pacientes suscetíveis, incluindo pacientes idosos, hospitalizados ou imunossuprimidos. Este trabalho buscou avaliar o atual cenário dos tratamentos antifúngicos disponíveis para cada tipo de candidíase com enfoque nas características de cada uma das condutas clínicas e suas limitações. Além disso, apresenta novas perspectivas no desenvolvimento de novos compostos com atividade antifúngica e os desafios para a expansão das alternativas terapêuticas disponíveis atualmente. Para tanto foram realizadas buscas nas bases de dados: Scielo, Pubmed e Google acadêmico no período entre fevereiro e maio de 2024. Foram usadas as palavras-chave: *Antifungals, candidiasis classification, invasive candidiasis e new antifungals treatments*. A infecção invasiva por *Candida* é uma das infecções fúngicas mais comuns em todo o mundo e são apontadas como uma das principais causas de infecções associadas à saúde. Além disso, o arsenal terapêutico contra a candidíase inclui basicamente quatro classes de antifúngicos: polienos, azóis, equinocandinas e a flucitosina, cada uma delas apresentando problemas que limitam seu uso clínico. Sendo assim, é essencial identificar mecanismos bioquímicos exclusivos para os fungos como alvos de descoberta de drogas, a fim de desenvolver outras gerações de terapias antifúngicas.

Palavras-chave: Antifúngicos. Micologia. Farmacologia.

Abstract: *Candida* species are commensal and are therefore part of the normal human flora and are located on the skin and in the gastrointestinal and genital tracts. However, it can also cause various infections in susceptible patients, including elderly, hospitalized, or immunosuppressed patients. This work sought to evaluate the current scenario of antifungal treatments available for each type of candidiasis, focusing on the characteristics of each clinical approach and their limitations. Furthermore, it presents new perspectives in the development of new compounds with antifungal activity and the challenges for expanding currently available therapeutic alternatives. To this end, searches were carried out in the following databases: Scielo, Pubmed and Google Scholar in the period between February and May 2024. The keywords were used: *Antifungals, candidiasis classification, invasive candidiasis and new antifungals treatments*. Invasive *Candida* infection is one of the most common fungal infections worldwide and is considered one of the main causes of healthcare-associated infections. Furthermore, the therapeutic arsenal against candidiasis basically includes four classes of antifungals: polyenes, azoles, echinocandins and flucytosine, each of which presents problems that limit its clinical use. Therefore, it is essential to identify biochemical mechanisms unique to fungi as drug discovery targets in order to develop other generations of antifungal therapies.

Keywords: Antifungals. Mycology. Pharmacology.

1 Introdução

Candidíase é um termo amplo que se refere a infecções cutâneas, mucosas e de órgãos profundos, causadas por fungos do gênero *Candida*, que podem ocorrer em qualquer idade e geralmente em um contexto em que os fatores de risco de infecção são facilmente identificáveis (PAPPAS, 2018).

A candidíase é a micose emergente que apresenta maior repercussão devido à sua frequência e à gravidade de suas complicações. A candidíase superficial é uma das

formas clínicas mais comuns. É caracteristicamente crônica e recorrente e, por vezes, indica o início de formas graves desta micose. (LÓPEZ, MARTÍNEZ, 2010).

Nas micoses superficiais, as espécies fúngicas causais invadem especificamente o tecido tegumentar e parasitam a camada córnea da pele e outras estruturas ricas em queratina, nomeadamente cabelos e unhas. Seus efeitos resultam em coceira intensa e lesões incapacitantes no corpo, incluindo as partes íntimas, levando ao

constrangimento social, além de afetar a qualidade de vida dos indivíduos (SHARMA; NONZOM, 2021).

A candidíase invasiva abrange um espectro de condições clínicas, das quais a mais frequente é a candidemia, que é relatada como uma das causas mais frequente de infecções da corrente sanguínea nos EUA e na Europa, estando associada a altas taxas brutas de mortalidade, internações hospitalares prolongadas e altos custos de saúde (GONZALEZ-LARA, OSTROSKY-ZEICHNER, 2020). A candidíase profunda ou CI é uma entidade clínica mais difícil de diagnosticar, pois está associada a várias síndromes que envolvem órgãos como fígado, baço, coração, olhos, peritônio, rim, ossos, meninges e pulmões, com ou sem candidemia concomitante (ANTINORI *et al.*, 2016).

Os agentes antifúngicos estabelecidos para o tratamento da candidíase pertencem a quatro classes de medicamentos: azóis, polienos, equinocandinas e análogos da pirimidina (flucitosina). Azóis e polienos atuam ao nível da membrana fúngica, as equinocandinas na parede celular do fungo e a flucitosina prejudica a síntese de ácidos nucleicos (TORTORANO *et al.*, 2021). A seleção do tratamento antifúngico é baseada em múltiplos fatores, incluindo o estado imunológico do hospedeiro, a extensão da infecção, a tolerância prévia ao medicamento e a resistência antifúngica (ORDAYA, CLEMENT, VERGIDIS, 2023).

Deste modo, este trabalho buscou avaliar o atual cenário dos tratamentos antifúngicos disponíveis para cada tipo de candidíase com enfoque nas características de cada uma das condutas clínicas e suas limitações. Além disso, apresenta novas perspectivas no desenvolvimento de novos compostos com atividade antifúngica e os desafios para a expansão das alternativas terapêuticas disponíveis atualmente.

2 Material e Métodos

Foi realizada uma revisão narrativa para cumprir o objetivo proposto, uma vez que os artigos desse tipo têm a finalidade de descrever e discutir o estado da arte de um determinado assunto. Sendo assim, a revisão narrativa foi escolhida, pois permite uma discussão ampliada acerca do tratamento e do manejo clínico das infecções causadas por *Candida*. As revisões narrativas são essenciais para

contribuições no debate de determinadas temáticas, levantando questões e colaborando para a atualização do conhecimento (ATALLAH, CASTRO, 1988).

Para tanto foram realizadas buscas nas bases de dados: Scielo, Pubmed e Google acadêmico no período entre fevereiro e maio de 2024. Foram usadas as palavras-chave: *Antifungals, candidiasis classification, invasive candidiasis e new antifungals treatments*. Foram selecionados trabalhos em inglês, espanhol e português, incluindo artigos de revisão, artigos originais e guias de protocolo clínicos internacionais. Seguindo estes passos, foram levantadas publicações dos últimos 10 anos (2014-2024) para subsidiar a proposta deste trabalho. Sendo usado como critério de inclusão artigos disponíveis na íntegra e com proposta de acordo com os objetivos do estudo e como critério de exclusão, trabalhos fora do período determinado, relatos de casos e editoriais.

3 Resultados e Discussão

3.1 Tratamento e manejo clínico das candidíases

O tratamento da candidíase é restrito pelo arsenal terapêutico limitado, alto custo e estreito espectro de ação dos antifúngicos. Outro obstáculo são os perfis de toxicidade de certas terapêuticas disponíveis devido à semelhança entre células fúngicas eucarióticas e humanas, manifestando-se como nefrotoxicidade e hepatotoxicidade (SCORZONI *et al.*, 2021).

Alguns regimes medicamentosos requerem hospitalização para monitorar esses efeitos tóxicos e podem exigir mediação por meio de dosagens ajustadas, uso limitado ou, eventualmente, descontinuação da terapia. A tabela 1 destaca alguns aspectos das principais classes de antifúngicos usados atualmente. O tratamento eficaz também é dificultado pela emergência global de resistência e pela variação de espécies clinicamente significativas, com diferentes padrões de epidemiologia e suscetibilidade. A resistência desenvolvida coloca tensão num arsenal de drogas já limitado e falhas medicamentosas também podem ocorrer quando os medicamentos para doenças primárias antagonizam os agentes antifúngicos administrados. (TVERDEK, KOFTERIDIS, KONTOYIANNIS 2016; SCORZONI *et al.*, 2021).

Tabela 1 - Principais classes de antifúngicos usados no tratamento das candidíases.

Classe	Via mecanística	Agente e via de administração	Indicação clínica	Desvantagens	Referências
Azólicos	Bloqueio da síntese de colesterol; inibe a 14 α -lanosterol desmetilase	Miconazol: Tópico Supositório Bucal	Candidíase cutânea; vulvovaginal		Mohamed, Lu, Mounmin, 2019
		Clotrimazol: Tópico Oral	Candidíase cutânea; orofaríngea	Limitados ao uso cutâneo e mucosa	Sawant, Khan, 2017
		Cetoconazol: Tópico Oral	Candidíase cutânea		
		Fluconazol: Oral Intravenoso	Candidíase orofaríngea; vulvovaginal; candidemia		Scorzoni <i>et al.</i> , 2021
		Itraconazol : Oral Intravenoso	Candidíase orofaríngea; Candidíase refratária ao fluconazol	Hepatotoxicidade; efeitos gastrointestinais	Tortorani <i>et al.</i> , 2021
		Voriconazol: Intravenoso Oral	Candidíase orofaríngea; Invasiva; candidemia		Pappas <i>et al.</i> , 2016
Poliênicos	Afinidade pelo ergosterol; compromete a integridade da membrana e K ⁺ efluxo	Nistatina: Cutânea Vaginal Tópico Oral	Candidíase cutânea; orofaríngea; vulvovaginal	Limitado ao uso cutâneo e mucosa	Sousa <i>et al.</i> , 2023 Pappas <i>et al.</i> , 2016
		Anfotericina B: Intravenoso	candidemia	Nefrotoxicidade	Steimbach <i>et al.</i> , 2017; Pappas <i>et al.</i> , 2016
Equinocandinas	Inibição da (1,3) β -D glucano sintase; compromete a parede celular do fungo	Caspofungina: Intravenoso Micafungina: Intravenoso Anidulafungina: Intravenoso	Candidíase invasiva; candidemia; infecções por biofilme de <i>Candida</i> relacionadas a cateteres; infecções de <i>candidas</i> azoles-resistentes	Custo elevado; limitado ao uso intravenoso	Mccarty, White, Pappas, 2021; Pappas <i>et al.</i> , 2016
Flucitosina	Inibe a transcrição, a replicação do DNA e a síntese de proteínas	5-fluorocitosina (5-FC): intravenoso	Em combinação com AmB - candidíase invasiva e ocular	Hepatotoxicidade; nefrot oxicidade; efeitos gastrointestinais	LiverTox, 2018; Padda, Pamar, 2023

Fonte: Autor, 2024

3.2 Azóis

Os azóis consistem em duas subclasses baseadas no número de átomos de nitrogênio no anel: os imidazóis, que contêm dois átomos de nitrogênio, e os triazóis, formados por três átomos de nitrogênio (LEE, LEE 2018). Os membros da classe azólica inibem a 14 α -lanosterol demetilase, uma das enzimas responsáveis pela biossíntese do ergosterol. O ergosterol é o principal componente da membrana citoplasmática do fungo e os

azóis induzem um efeito fungistático pela depleção do ergosterol e acúmulo de esteróis 14-metilados tóxicos (AHMADI *et al.*, 2022).

Devido à sua atividade antifúngica potente e de amplo espectro, a classe dos antifúngicos azólicos é uma das recomendações de primeira linha mais amplamente aplicadas para a profilaxia e tratamento de muitas infecções fúngicas invasivas. Derivados de imidazol mais antigos, como clotrimazol, miconazol e cetoconazol, são usados principalmente para tratar micoses superficiais.

Em resposta, antifúngicos triazólicos, incluindo itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol, foram desenvolvidos para atender à necessidade de aplicações sistêmicas (BECK, ODERMATT, 2021).

No entanto, o uso de derivados azólicos não pode ocorrer de forma indiscriminada. Há evidências claras de que a exposição aos azóis através de doses subclínicas ou por tempo prolongado, promove resistência aos azóis. Em relatório histórico, em 2013, os Centros de Controles e Prevenção de Doenças (CDC) listaram espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol entre os patógenos que representam séria ameaça à saúde humana (PAIVA, PEREIRA, 2023).

Além disso, os efeitos adversos comuns aos azóis como classe incluem: prolongamento do intervalo QTc e elevações das enzimas hepáticas/hepatotoxicidade. Outros sintomas incluem alopecia, neuropatia periférica e efeitos gastrointestinais (BENITEZ, CARVER, 2019; JONHSON, 2021).

3.3 Polienos

Os polienos exercem sua atividade antifúngica interagindo com esteróis na membrana celular do fungo, criando canais não aquosos e aquosos que levam ao vazamento de conteúdo celular, como o potássio, através desses poros. Isso leva à perda do potencial da membrana e subsequente colapso celular (JONHSON, 2021).

A nistatina é o medicamento antifúngico poliênico mais antigo e apresenta um espectro antifúngico bastante amplo, tornando-o um candidato competente para o tratamento de diversas infecções fúngicas. Porém, devido à sua toxicidade sistêmica e baixa permeabilidade intestinal, seu uso terapêutico é restrito a infecções fúngicas cutâneas e mucocutâneas (vaginais e orais) causadas por *Candida* (SOUSA *et al.*, 2023).

A anfotericina B (AmB) foi o primeiro antifúngico aprovado para uso clínico em infecções fúngicas sistêmicas e continua sendo o único polieno disponível atualmente para esse uso. Nas últimas duas décadas, assistimos à evolução contínua dos antifúngicos triazólicos e equinocandina, mais bem tolerados, de tal forma que a anfotericina B, já não é considerada uma escolha primária para certas infecções fúngicas, incluindo a candidíase invasiva (LOGAN, WOLFE, WILLIAMSON, 2022).

A formulação inicial foi o desoxicolato de anfotericina B (DAmB) e teve seu uso limitado pelo efeito nefrotóxico e reações relacionadas a infusão. Novas formulações menos tóxicas, à base de lipídios, foram desenvolvidas, incluindo lipossomas, complexos lipídicos e dispersão coloidal (STEIMBACH *et al.*, 2017).

O complexo lipídico AmB (ABLC, a maior das preparações lipídicas) está disponível no mercado em alguns países, enquanto a produção da dispersão coloidal AmB, um complexo de sulfato de colesterol de AmB, foi interrompida. A anfotericina B lipossomal (AmBisome®; LAmB) tem sido a formulação lipídica mais utilizada há quase 30 anos; é usado para tratar uma ampla gama de infecções fúngicas devido à sua atividade antifúngica, tolerabilidade e eficácia (GOMÉZ-LOPÉZ, 2020).

3.4 Equinocandinas

As equinocandinas têm como alvo a 1,3- β -D-glucana sintase, causando uma diminuição na síntese de 1,3- β -D-glucana, um componente essencial da parede celular do fungo. Em relação a sua estrutura química, são lipopeptídeos cíclicos semissintéticos, com boa solubilidade em água e formulações intravenosas (SZYMAŃSKI *et al.*, 2022).

As três equinocandinas, caspofungina, micafungina e anidulafungina, foram os primeiros antifúngicos da classe desenvolvidos para atingir seletivamente a parede celular do fungo. Como as células dos mamíferos não possuem parede celular, as equinocandinas não atuam diretamente nas células humanas. Essa especificidade do alvo levou à redução de casos de efeitos colaterais e eventos adversos em comparação com a terapia com outros agentes antifúngicos básicos, como a anfotericina B e a classe azólica de medicamentos antifúngicos (PATIL, MAJUMDAR, 2017).

Esses agentes estão disponíveis apenas como preparações parenterais. Apesar dessa limitação, a excelente eficácia documentada, poucas interações medicamentosas, excelente tolerância do paciente e preocupações com a resistência ao fluconazol levaram os médicos a favorecer as equinocandinas como terapia inicial para a maioria dos pacientes adultos com candidemia (MCCARTY, WHITE, PAPPAS, 2021).

Eles geralmente retêm atividade contra a maioria das espécies de *Candida* resistentes aos azóis. Contudo, a resistência às equinocandinas tem aumentado na última década, especialmente entre isolados de *C. glabrata* (LOGAN, WOLFE, WILLIAMSON, 2022).

A manifestação de resistência às equinocandinas vem sendo analisada extensivamente e foi atribuída às mutações na enzima glucano sintase. Na última década, os casos de emergência clínica de resistência à equinocandina têm aumentado constantemente para numerosas espécies de *Candida*. Com os mecanismos básicos deste fenômeno já conhecidos, o trabalho de síntese de novos representantes mais eficazes de equinocandinas já são considerados (PATIL, MAJUMDAR, 2017; SZYMAŃSKI *et al.*, 2022).

3.5 Fluocitosina pirimidina

A flucitosina (5-FC) age ao entrar em contato com o fungo e ser absorvida pela enzima citosina permease. Dentro da célula fúngica, é convertida em sua forma ativa, 5-fluorouracil (5-FU), pela enzima citosina desaminase. O 5-FU interfere na síntese de RNA ao competir com o uracil, prejudicando a produção de proteínas (SIGERA, DENNING, 2023).

Além disso, inibe a síntese de DNA ao se converter em ácido fluoro-desoxiuridílico e inibir a timidilato sintase, causando danos ao DNA das células fúngicas. A ausência da enzima citosina desaminase em células de mamíferos explica sua inatividade em células humanas (PADDA, PAMAR, 2023).

Devido aos seus efeitos adversos e altas taxas de desenvolvimento de resistência, sua atividade e uso na prática clínica têm sido limitados. É especialmente recomendado em combinação com AmB para o tratamento da criptococose meníngea (QUILES-MELERO, GARCÍA-RODRÍGUEZ, 2021).

A toxicidade da flucitosina pode se manifestar com hepatite, insuficiência renal e sintomas gastrointestinais, como diarreia, náusea e vômito. É recomendado exames de rotina para monitorar se a flucitosina está na faixa ideal e se o paciente não apresenta nenhuma toxicidade e dano ao fígado, rins ou medula óssea (LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, 2018; PADDA, PAMAR, 2023).

3.6 Pesquisa por novos fármacos para o tratamento das candidíases

Apesar da necessidade de mais opções de medicamentos antifúngicos, nenhuma nova classe de medicamentos antifúngicos se tornou disponível nas últimas duas décadas, e apenas um único novo agente, o isavuconazol, de uma classe antifúngica conhecida (os azóis), foi aprovado na última década (HOENIGL *et al.*, 2021).

As combinações de medicamentos também são uma estratégia importante para o tratamento de muitas doenças e têm recebido muita atenção nos últimos anos devido ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos antimicrobianos. As combinações de medicamentos podem produzir os efeitos sinérgicos, especialmente importantes para os pesquisadores (ZHU *et al.*, 2023).

Há uma variedade de abordagens para a descoberta de drogas antifúngicas, incluindo o ensaio baseado em crescimento, onde a densidade óptica como uma indicação de crescimento celular é utilizada. Normalmente, protocolos do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e do Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são utilizados para determinar a suscetibilidade *in vitro* contra uma variedade de patógenos fúngicos (FERNANDES *et al.*, 2021).

A descoberta de medicamentos antifúngicos é um desafio, pois os patógenos fúngicos usam a mesma maquinaria eucariótica que os humanos, reduzindo assim o número de alvos específicos de patógenos. Portanto, é essencial identificar mecanismos bioquímicos exclusivos para os fungos como alvos de descoberta de drogas, a fim de desenvolver a(s) próxima(s) geração(s) de terapias antifúngicas (PIANALTO, ALSPAUGH, 2016).

Neste sentido, uma outra abordagem que vem ganhando força na descoberta de agentes com propriedades biológicas são os métodos *in silico*. Eles permitem obter informações antes da realização dos testes biológicos, podendo reduzir os tempos e custos de análise, considerando o elevado número de variáveis que podem influenciar a atividade biológica de um composto individualmente ou em misturas (RAMPONE *et al.*, 2021).

Um antifúngico idealmente deve ter propriedades como: toxicidades ou efeitos colaterais mínimos; ser direcionado a um alvo fúngico específico e evitar interferência com alvos do hospedeiro; efeitos preferencialmente fungicidas; um amplo espectro de atividade contra fungos (MAZU *et al.*, 2016; FERNANDES *et al.*, 2021).

A busca de compostos naturais ou sintéticos como drogas antifúngicas tem seu próprio conjunto de vantagens. Uma característica única dos produtos naturais é a sua alta diversidade estrutural, acessando áreas do espaço químico

que são de difícil acesso através de compostos puramente sintéticos. Os produtos naturais também são bem validados por possuírem atividade biológica, com muitos exemplos aprovados como agentes terapêuticos na sua forma nativa ou como derivados semissintéticos (ALDHOLMI *et al.*, 2019).

Neste contexto, as plantas são fonte de muitos compostos que apresentam ampla atividade biológica, incluindo ação sobre diversas espécies de fungos. Um importante grupo de constituintes vegetais inclui metabólitos secundários, que podem ser divididos em quatro classes: compostos fenólicos, alcalóides, terpenóides e compostos contendo enxofre (WÓZNIAK, 2022).

Admite-se também que compostos de plantas poderiam exibir mecanismo de ação diferente daqueles dos azóis e outros medicamentos antifúngicos hoje disponíveis. Outro ponto é que as combinações de agentes ativos podem revelar-se mais úteis como agentes quimioterapêuticos do que os compostos utilizados isoladamente. Portanto, algumas substâncias naturais são investigadas quanto ao sinergismo com azóis, polienos ou equinocandinas hoje usadas no tratamento de infecções por *Candida* (ZIDA *et al.*, 2017).

4 Conclusão

Os fármacos disponíveis contra a candidíase incluem quatro classes de antifúngicos: polienos, azóis, equinocandinas e derivados da pirimidina. Cada uma delas apresentando problemas que limitam seu uso clínico. Os polienos podem causar nefrotoxicidade. Equinocandinas e fluocitosina possuem a necessidade de administração intravenosa e os altos custos tornaram-se desafios para o uso clínico destes medicamentos. Os azóis têm apenas efeitos fungistáticos em algumas espécies de *Candida*, o que leva ao surgimento de isolados resistentes aos azóis.

É importante destacar que a busca por esses agentes é particularmente importante, pois os fungos são eucariotos e muitos alvos potenciais para terapia também são encontrados em humanos, com risco substancial de toxicidade no hospedeiro. Novos compostos com atividade antifúngica vêm sendo reportados, sejam eles sintéticos ou naturais. Os produtos naturais ganham especial atenção por compreender uma variedade de compostos com uma complexidade química considerável, que pode ser útil na descoberta de outras vias de ação, para além das já conhecidas. Há também a tentativa de reposicionamento de fármacos já utilizados. Neste sentido, têm sido usados fármacos com diferentes mecanismos de ação na tentativa de se obter respostas mais consistentes. Deste modo, identificar mecanismos bioquímicos exclusivos para os fungos como alvos de descoberta de drogas é fundamental para desenvolver outras gerações de terapias antifúngicas.

Referências

- AHMADI, A., MOHAMMADNEJADI, E., KARAMI, P., & RAZZAGHI-ASL, N. Current status and structure activity relationship of privileged azoles as antifungal agents (2016–2020). *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 59, n. 3, p. 106518, 2022.
- AKASH, PATIL.; SOUMYAJIT, MAJUMDAR. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy, *Journal of*

Pharmacy and Pharmacology, v. 69, n. 12, p. 1635–1660, 2017.

ALDHOLMI, M. et al. A decade of antifungal leads from natural products: 2010–2019. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 4, p. 182, 2019.

ANTINORI, S. et al. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. **European journal of internal medicine**, v. 34, p. 21-28, 2016.

ATALLAH, A.; CASTRO, N. Aldemar Araujo. Revisão sistemática da literatura e metanálise. **Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica**. São Paulo: Lemos-Editorial, p. 42-48, 1998.

BECK, K. R.; ODERMATT, A. Antifungal therapy with azoles and the syndrome of acquired mineralocorticoid excess. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 524, p. 111168, 2021.

BENITEZ, L. L.; CARVER, P. L. Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents. **Drugs** v. 79, n. 8, p. 833–53, 2019.

FERNANDES, M. C.; DASILVA, D.; HARANAHALLI, K.; MCCARTHY, J. B.; MALLAMO, J.; OJIMA, I.; DEL POETA, M. The Future of Antifungal Drug Therapy: Novel Compounds and Targets. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 65, n. 2, p. 10.1128/aac. 01719-20, 2021.

GÓMEZ-LÓPEZ A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 11, p. 1481-1487, 2020.

GONZALEZ-LARA, M. F.; OSTROSKY-ZEICHNER, L. Invasive Candidiasis. **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, 2020. p. 003-012.

HOENIGL, M.; SPRUTE, R.; EGGER, M.; ARASTEHFAR, A.; CORNELLY, O. A.; KRAUSE, R.; LASS-FLÖRL, C.; PRATTES, J.; SPEC, A.; THOMPSON, G. R.; WIEDERHOLD, N.; JENKS, J. D. The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. **Drugs**. v. 81, n. 15, p. 1703-1729, 2021.

JOHNSON, M. D. Antifungals in Clinical Use and the Pipeline. **Infectious Disease Clinics**, v. 35, n. 2, p. 341-371, 2021.

LEE, H.; LEE, D. G. Novel Approaches for Efficient Antifungal Drug Action. **Jounal Microbiol Biotechnol**. 2018

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Flucytosine. [Updated 2018 Feb 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548624/>

LOGAN, A.; WOLFE, A.; WILLIAMSON, J.C. Antifungal Resistance and the Role of New Therapeutic Agents. **Current Infectious Disease Reports**, v. 24, n. 9, p. 105-116, 2022.

LÓPEZ-MARTÍNEZ, R. Candidosis, a new challenge. **Clinics in dermatology**, v. 28, n. 2, p. 178-184, 2010.

MAZU, K. T.; BRICKER, A. B.; FLORES-ROZAS, H.; ABLORDEPEY, Y. S. The mechanistic targets of antifungal agents: an overview. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 16, n. 7, p. 555-578, 2016.

MCCARTY, TODD P.; PAPPAS, PETER G. Invasive candidiasis. **Infectious Disease Clinics**, v. 30, n. 1, p. 103-124, 2016.

MCCARTY, TODD P.; WHITE, CAMERON M.; PAPPAS, PETER G. Candidemia and invasive candidiasis. **Infectious Disease Clinics**, v. 35, n. 2, p. 389-413, 2021.

MOHAMED, A. A.; LU, X. L.; MOUNMIN, F. A. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2019, 2019.

PADDA, I. S.; PARMAR, M. Flucytosine. [Updated 2023 Jan 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

PAIVA, J. A.; PEREIRA, J. M. Treatment of invasive candidiasis in the era of Candida resistance. **Current Opinion in Critical Care** v. 29, n. 5, p. 457-462, 2023.

PAPPAS, P. G.; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D. R et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases**, v. 62, n. 4, p. e1-e50, 2016.

PAPPAS, P.; LIONAKIS, M.; ARENDRUP, M. et al. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2018.

PIANALTO, K. M.; ALSPAUGH, J. A. New horizons in antifungal therapy. **Journal of Fungi**, v. 2, n. 4, p. 26, 2016.

QUILES-MELERO, I.; GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. Antifúngicos de uso sistémico [Systemic antifungal drugs]. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 38, n. 2, p. 42-46, 2021.

RAMPONE, S.; PAGLIARULO, C.; MARENA, C.; ORSILLO, A.; IANNACONE, M.; TRIONFO, C.; SATERIALE, D.; PAOLUCCI, M. In silico analysis of the antimicrobial activity of phytochemicals: towards a technological breakthrough. **Comput Methods Programs Biomed**. v. 200, p. 105820, 2021.

SAWANT, B.; KHAN, T. Recent advances in delivery of antifungal agents for therapeutic management of candidiasis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 1478-1490, 2017.

SCORZONI, L.; FUCHS, B. B.; JUNQUEIRA, J. C.; MYLONAKIS, E. Current and promising pharmacotherapeutic options for candidiasis. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 22, n. 7, p. 887-888, 2021.

SIGERA, L. S. M.; DENNING, D. W. Flucytosine and its clinical usage. **Therapeutic advances in infectious disease**, v. 10, p. 20499361231161387, 2023.

SOUSA, F.; NASCIMENTO, C.; FERREIRA, D.; REIS, S.; COSTA, P. Reviving the interest in the versatile drug nystatin: A multitude of strategies to increase its potential

as an effective and safe antifungal agent. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 114969, 2023.

STEIMBACH, L. M. et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations—A systematic review and meta-analysis. **Mycoses**, v. 60, n. 3, p. 146-154, 2017.

SZYMAŃSKI, M.; CHMIELEWSKA, S.; CZYŻEWSKA, U.; MALINOWSKA, M.; TYLICKI, A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 876-894, 2022.

TORTORANO, A. M.; PRIGITANO, A.; MORRONI, G.; BRESCINI, L.; BARCHIESI, F. Candidemia: Evolution of Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches. **Infection and Drug Resistance**, p. 5543-5553, 2021.

TVERDEK, F. P.; KOFTERIDIS, D.; KONTOYIANNIS, D. P. Antifungal agents and liver toxicity: a complex interaction. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 14, n. 8, p. 765-776, 2016.

WOŹNIAK, M. Antifungal agents in wood protection—A review. **Molecules**, v. 27, n. 19, p. 6392, 2022.

ZHU, P.; LI, Y.; GUO, T.; LIU, S.; TANCER, R. J.; HU, C.; ZHAO, C.; XUE, C.; LIAO, G. New antifungal strategies: Drug combination and co-delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**. p. 114874, 2023.

ZIDA, A.; BAMBA, S.; YACOUBA, A.; OUEDRAOGO-TRAORE, R.; GUIGUEMDÉ, R. T. Anti-Candida albicans natural products, sources of new antifungal drugs: A review. **Journal de mycologie medicale**, v. 27, n. 1, p. 1-19, 2017.