

NOVIDADES EM FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS: UMA REVISÃO NEW ANTIFUNGIC DRUGS: A REVIEW

BERGOLD, A. M.¹; GEORGIADIS, S.²

1. Doutora em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Email: sofiag@terra.com.br

Recebido em: 09/2004 Aprovado em: 10/2004

RESUMO

As infecções fúngicas sistêmicas, principalmente as oportunistas, têm crescido muito devido ao aumento na sobrevivência de pessoas com sistema imunológico debilitado, como os portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e os idosos. Devido ao fato dos antifúngicos até então disponíveis no mercado não satisfazerem a necessidade médica por completo, a busca por tais fármacos foi intensificada, resultando na descoberta de fármacos com mecanismo de ação inovador (candinas, aureobasidinas), além do aumento no número de fármacos pertencentes a classes já existentes (azóis).

Palavras-chave: Antifúngicos, candinas, azóis, sordarinos, benzofuranos, aureobasidinas.

ABSTRACT

The systemic fungal infections, specially opportunistic, have grown a lot due to the increase of survival of persons with debilitated immunological system, like people who have Acquired Immunodeficiency Syndrome and like elders. Because of the fact antifungal agents up to now available in the market have not satisfied medical necessity completely, the search for such drugs was intensified, resulting in the discovery of drugs with innovating mechanism of action (chandins, aureobasidins), beside the increase in the number of drugs belonging to classes already known (azoles).

Key words: Antifungal, echinocandins, azoles, sordarins, aureobasidins.

INTRODUÇÃO

Os fungos são microrganismos que se encontram no solo, na água, nos vegetais, no ar, nos animais e em detritos em geral. São eucarióticos, heterotróficos e possuem parede celular. Se apresentam um só núcleo são leveduras e, se apresentam vários, são fungos filamentosos e formam micélio. Os fungos podem ter morfologia diferente segundo as condições nutricionais e a temperatura (TRABULSI, 1991).

Muitos fungos apresentam potencial patogênico para os humanos. De acordo com os tecidos e órgãos afetados, as micoses são classificadas em micoses superficiais; micoses da pele, unhas e pêlos; micoses subcutâneas e micoses sistêmicas ou profundas (TRABULSI, 1991).

Além dessas micoses, encontradas principalmente no hospedeiro normal, as micoses chamadas oportunistas atingem somente pacientes imunocomprometidos. São infecções causadas por fungos de baixa virulência, que convivem pacificamente com o hospedeiro, mas que, ao encontrar condições favoráveis, como distúrbios do sistema imunológico, desenvolvem seu poder patogênico, invadindo os tecidos (TRABULSI, 1991).

Nos últimos vinte anos, a frequência das infecções fúngicas sistêmicas, principalmente as oportunistas invasivas, têm crescido drasticamente. Entre estas, a mais comum é a candidíase, seguida da aspergilose, que apresenta maior mortalidade. O aumento no número de infecções fúngicas deve-se a fatores como a imunossupressão causada pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou induzida para transplantes ou, ainda, resultante da quimioterapia com antitumorais. Outros possíveis fatores incluem o uso indiscriminado de antimicrobianos de largo espectro; o uso crônico de corticóides; a prática de procedimentos

médicos invasivos, como cirurgias, e o uso de catéteres, como na nutrição parenteral e hemodiálise. Também deve ser considerado o envelhecimento populacional, que existe principalmente nos países desenvolvidos e é uma tendência mundial (GOODMAN; GILMAN, 1996).

1 FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS EM USO

O número de fármacos disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas é limitado. Nos últimos anos, a anfotericina B e os azóis - principalmente cetoconazol, fluconazol e itraconazol - têm sido os fármacos de primeira escolha na terapia. Estas duas classes de medicamentos têm como alvo a membrana celular dos fungos. Os polienos ligam-se a uma porção esterol, basicamente ergosterol, presente na membrana de fungos sensíveis, formando poros ou canais. O resultado é um aumento na permeabilidade da membrana que permite o extravasamento de diversas pequenas moléculas, levando à morte celular. A anfotericina B é um antibiótico fungicida de largo espectro e potente, mas seu uso é associado a efeitos adversos significantes, como nefrotoxicidade e febre com calafrios, como reação aguda à infusão intravenosa, já que a farmacocinética deste fármaco não permite a administração oral (GOODMAN; GILMAN, 1996). Novas formulações da anfotericina B, na forma de lipossomas e de dispersão coloidal, produzem menos efeitos colaterais, como resultado da redistribuição do fármaco nos tecidos e da seletividade de liberação, mas o preço destas formulações é muitas vezes maior que o das antigas (GRAYBILL, 1996; HARSTE ; BOLARD, 1996; HOPPE-TICHY, 1997).

Os azóis são compostos totalmente sintéticos. O mecanismo de ação destes fármacos baseia-se na inibição da esterol-14- α -desmetilase, um sistema enzimático microsomal dependente do citocromo P450, prejudicando a síntese do ergosterol na membrana citoplasmática e levando ao acúmulo de 14- α -metilesteróis. Esses metilesteróis não possuem a mesma forma e propriedades físicas que o ergosterol e levam à formação da membrana com propriedades alteradas, que não desempenha as funções básicas necessárias ao desenvolvimento do fungo. Os azóis causam menos reações adversas que a anfotericina B, mas são menos potentes que a mesma. Podem ter ação fungistática ou fungicida. O uso excessivo dos azóis levou ao aparecimento de resistência em espécies suscetíveis. Além disso, os azóis ainda apresentam a desvantagem da resistência cruzada (GOODMAN; GILMAN, 1996; WILLIAMS; LEMKE, 2002).

Um outro agente antifúngico sistêmico utilizado é o pró-fármaco flucitosina. Todos os fungos sensíveis são capazes de desaminar a flucitosina em 5-fluorouracila, um potente antimetabólito; como resultado final, a síntese de ácido desoxirribonucléico (ADN) dos mesmos fica prejudicada. Embora as células dos mamíferos não convertam a flucitosina em fluorouracila, o que é crucial para ação seletiva do composto, alguns microrganismos da flora intestinal o fazem, causando certa toxicidade aos humanos. A flucitosina tem espectro de ação restrito - tem atividade clinicamente útil somente contra *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.* e os agentes da cromomicose - e a resistência medicamentosa que surge durante a terapia é causa importante de fracasso terapêutico (GOODMAN; GILMAN, 1996; WILLIAMS; LEMKE, 2002).

No tratamento das micoses superficiais a diversidade de fármacos disponíveis para a terapia é maior. Além dos polienos anfotericina B e nistatina, da flucitosina e de uma maior variedade de azóis (bifonazol, clotrimazol, econazol, isoconazol, oxiconazol,

sertaconazol, miconazol, terconazol e tioconazol), existem ainda outros antifúngicos: o derivado da morfolina, amorolfina; os tiocarbamatos tolnaftato e tolclato; as alilaminas naftifina, terbinafina e butenafina e o composto ciclopirox, além do antibiótico griseofulvina (GOODMAN; GILMAN, 1996; WILLIAMS; LEMKE, 2002; KOROLKOVAS, 2003).

Também devemos salientar os agentes anti-infecciosos inespecíficos de uso tópico muitas vezes utilizados, como o ácido benzóico, que é usado em associação com o salicílico, o ácido propiônico e o ácido undecilênico na forma de sal de zinco (GOODMAN; GILMAN, 1996; WILLIAMS; LEMKE, 2002; KOROLKOVAS, 2003).

Como podemos constatar, então, os medicamentos antifúngicos para infecções sistêmicas utilizados atualmente não satisfazem a necessidade médica completamente, devido a problemas relacionados a espectro, potência, segurança e propriedades farmacocinéticas dos agentes disponíveis. Considerando-se o aumento na incidência das infecções fúngicas sistêmicas e o conseqüente aumento na mortalidade populacional relacionada, percebemos que faz-se necessário o surgimento de novos fármacos, que ofereçam um tratamento seguro e eficaz para as micoses.

2 FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS NOVOS

2.1. Fármacos que interferem na membrana celular dos fungos

2.1.1. Aureobasidinas

Em fase pré-clínica de desenvolvimento.

Esfingolipídeos são componentes essenciais da membrana citoplasmática das células de fungos e humanos, mas diferenciam-se tanto na estrutura quanto na rota biossintética nos dois reinos (LESTER; DICKSON, 1993). Os primeiros passos da rota biossintética dos esfingolipídeos, que levam às ceramidas, são compartilhadas entre os mamíferos e os fungos, e inibidores destas reações são fungicidas de largo espectro, mas apresentam toxicidade para os humanos (MANDALA *et al.*, 1995; MERRIL *et al.*, 1996).

Passos subseqüentes à formação da ceramida são exclusivos dos fungos e incluem a adição seqüencial de açúcares fosforilados. A primeira adição de fosfatidilinositol, catalisada pela fosfatidilinositolceramida sintase, é inibida por concentrações nanomolares de um depsipeptídeo cíclico produzido pela levedura *Aureobasidium pullulan* (HEIDLER; RADDING, 1995; IKAI *et al.*, 1991; NAGIEK *et al.*, 1997).

Estudos têm mostrado que este agente - a aureobasidina A - atua como um inibidor não-competitivo da enzima (ZHONG *et al.*, 1999).

2.1.2. Novos azóis

Devido ao fato dos triazóis sistêmicos serem metabolizados mais lentamente e apresentarem um efeito menor sobre a síntese de esteróis humanos do que os imidazóis, os congêneres modernos em desenvolvimento desta classe correspondem, em sua maioria, a triazóis (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Os novos triazóis voriconazol, posaconazol e ravuconazol apresentam maior potência e espectro de ação mais amplo do que os antigos azóis. Todos os três compostos apresentam

ação via oral (VO) e o voriconazol pode ser administrado, também, na forma intravenosa (IV) (TKACKZ; DIDOMENICO, 2001).

Em estudo realizado por PFALLER e colaboradores (2001), a atividade destes 3 novos antifúngicos foi comparada com a da anfotericina B e do itraconazol contra isolados clínicos de *Aspergillus spp.* e outros fungos filamentosos. Os autores concluíram que os três novos antifúngicos têm excelente atividade *in vitro* contra os microrganismos testados: foram mais ativos que a anfotericina B contra *Aspergillus spp.* e apresentaram maior espectro de ação e potência que o itraconazol.

Em outros estudos, comparou-se a atividade destes três novos antifúngicos *in vitro* contra isolados clínicos de *Candida spp.* (PFALLER et al., 1998) e *Aspergillus spp.* (ESPINEL-INGROFF, 2001). Os três demonstraram atividade semelhante contra *Candida spp.*, que, quando comparada com a do fluconazol e do itraconazol, foi substancialmente maior que a do fluconazol e pouco maior que a do itraconazol. A atividade das três substâncias contra *Aspergillus spp.* demonstrou-se semelhante, exceto para *Aspergillus niger* (concentração mínima que inibe o crescimento de 90% dos isolados clínicos testados - CIM₉₀ - do voriconazol e do posaconazol: 0,5 µg/ml e CIM₉₀ ravuconazol: 4,0 µg/ml) e para *Aspergillus fumigatus* (CIM₉₀ posaconazol: 0,12 µg/ml e CIM₉₀ voriconazol e ravuconazol: 0,5 µg/ml).

2.1.2.1. Voriconazol (UK-109, 496)

Desenvolvido pela Pfizer e lançado no Brasil com o nome comercial Vfend®. Tem a estrutura semelhante à do fluconazol, mas apresenta um heterociclo pirimidina fluorado, ao invés de um triazólico, e uma metila a mais (Fig. 1).

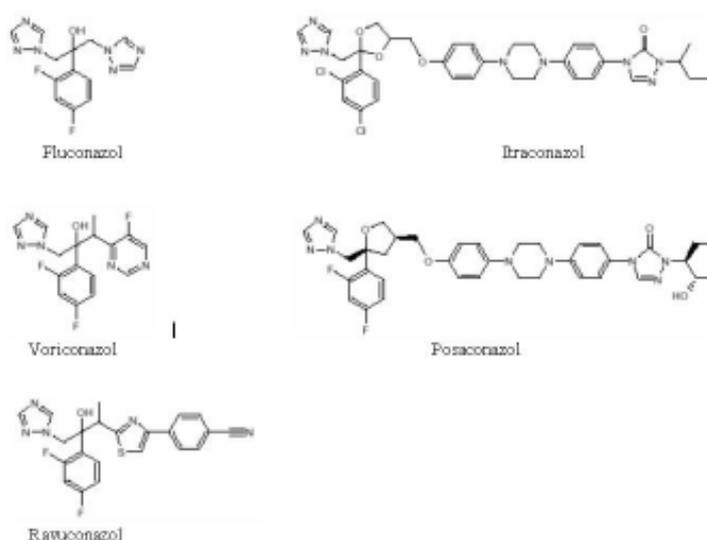


Figura 1 - Estrutura química dos triazóis fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e ravuconazol

Além de possuir atividade contra *Cândida spp.* e *Aspergillus spp.*, testes *in vitro* demonstram que o voriconazol apresenta também atividade variável contra *Scedosporium apiospermum* e *Fusarium spp.*, inclusive *Fusarium solani* (www.pfizer.com/download/uspi_vfend.pdf).

Os principais efeitos adversos do fármaco são distúrbios visuais transitórios, rash cutâneo e aumento na atividade das transaminases hepáticas (GEORGOPAPADAKOU, 2002).

O voriconazol é indicado para o tratamento de aspergilose invasiva e infecções fúngicas sérias causadas por *Scedosporium apiospermum* e *Fusarium spp.* em pacientes que não respondem ou toleram outras terapias (www.pfizer.com/download/uspi_vfend.pdf).

2.1.2.2. Posaconazol (SCH-56592)

Foi desenvolvido pela Schering Plough e encontra-se em fase III de ensaios clínicos. Tem estrutura semelhante a do itraconazol, apresentando 2 átomos de fluor no lugar dos 2 átomos de cloro deste, entre outras variantes (Fig.1).

Segundo estudo realizado no Japão, por UCHIDA e colaboradores (2001), onde a atividade do posaconazol foi testada *in vitro* contra 26 espécies de fungos patogênicos e comparada com a atividade dos antifúngicos itraconazol, fluconazol e anfotericina B, o posaconazol tem amplo espectro de ação. Embora as cepas de *Candida albicans* fluconazol-resistentes testadas tenham se mostrado menos suscetíveis ao posaconazol do que as cepas fluconazol-sensíveis (CIM₉₀ para as cepas fluconazol sensíveis: 0,025mg/L e para as cepas fluconazol resistentes: 8mg/L), resistência cruzada completa não é observada entre os dois azóis e alguma eficiência terapêutica é esperada no tratamento de infecções causadas por *Candida albicans* fluconazol-resistentes com o posaconazol.

Segundo várias publicações, o posaconazol é ativo contra uma ampla variedade de fungos, além dos já citados: *Cryptococcus spp.* (PERFECT, 1996), *Blastomyces spp.* (SUGAR; LIU, 1996), *Histoplasma spp.* (CONNOLLY *et al.*, 2000), *Coccidioides spp.* (LUTZ *et al.*, 1996), *Fusarium spp.* (em ratos) (LOZANO-CHIU *et al.*, 1993) e *Feohifomyces spp.* (AL-ABDEY *et al.*, 2000).

Um pró-fármaco do posaconazol hidrossolúvel foi desenvolvido, o SCH-59884, e é um candidato promissor para a administração IV (HACHEM *et al.*, 2000). Este pró-fármaco não tem atividade *in vitro*, mas *in vivo* é desfosforilado, dando origem ao éster posaconazol 4-hidroxibutirato, ativo, que, por sua vez, é hidrolisado, originando o posaconazol (NORMIER *et al.*, 1999; LOENBERG *et al.*, 1999).

2.1.2.3. Ravuconazol (BMS-207 147, ER30346; Bristol Myers Squibb, licenciado de Eisai)

Em fase II de testes clínicos. Tem estrutura semelhante à do fluconazol, mas apresenta um grupamento 4-tiazolil benzonitrila ao invés do anel triazólico do fluconazol (Fig.1).

Apresenta espectro de ação semelhante ao do voriconazol e do posaconazol (GRASELA *et al.*, 2000; OLSEN *et al.*, 2000).

2.2. Fármacos que interferem na parede celular dos fungos

A parede celular dos fungos realiza funções essenciais para o desenvolvimento dos mesmos: dá proteção física contra outros microrganismos ou contra os fagócitos do hospedeiro, mantém o equilíbrio osmótico da célula, regula a forma da célula e também media a comunicação entre as células fúngicas e reações enzimáticas (CURRENT, 1997). Em vista disto e do fato dos componentes da parede celular de muitos fungos patogênicos não estarem presentes nas células mamíferas, a parede celular dos fungos torna-se um alvo para o desenvolvimento de antifúngicos com novo mecanismo de ação e pouca toxicidade para os humanos (GEORGOPAPADAKOU; TKACZ, 1995; HECTOR, 1993).

A parede celular dos fungos consiste de uma camada externa de manoproteínas e uma camada interna composta por β -1,3-glicano/quitina, com algumas manoproteínas entreteçadas. O β -1,3-glicano é responsável pela integridade estrutural da parede celular do fungo, enquanto que ligações entre o β -1,3-glicano e a quitina oferecem rigidez adicional à estrutura. Desta forma, as manoproteínas, o β -1,3-glicano e a quitina da parede celular servem como alvo para estes fármacos com novo mecanismo de ação (HECTOR, 1993).

2.2.1. Candinas

É uma classe de antifúngicos semi-sintéticos derivados de antibióticos hexapeptídeos cíclicos acilados descobertos nos anos 70. Estas substâncias inibem a enzima β -1,3-glicano sintase, resultando na interrupção da formação da parede celular. A cilofungina foi a primeira candina a alcançar a fase II de ensaios clínicos, por sua atividade contra espécies de *Candida*. Posteriormente, seu desenvolvimento foi interrompido em função da nefrotoxicidade e da acidose metabólica relacionadas ao veículo polietilenoglicol contido na preparação para injeção intravenosa (GONZALEZ *et al.*, 2001; GRAYBILL *et al.*, 1998).

Outra candina, a caspofungina (MK-0991, L-743,872) (Fig.2), tem sido estudada em humanos e é o primeiro componente desta classe a receber aprovação comercial do Food and Drug Administration (FDA). Outras candinas que alcançaram ensaios clínicos são a anidulafungina (LY303366) (Fig.2), que se encontra em fase II de ensaios clínicos, e a micafungina (FK463) (Fig.2), que está na fase III de ensaios clínicos (ONOSHI *et al.*, 2000).

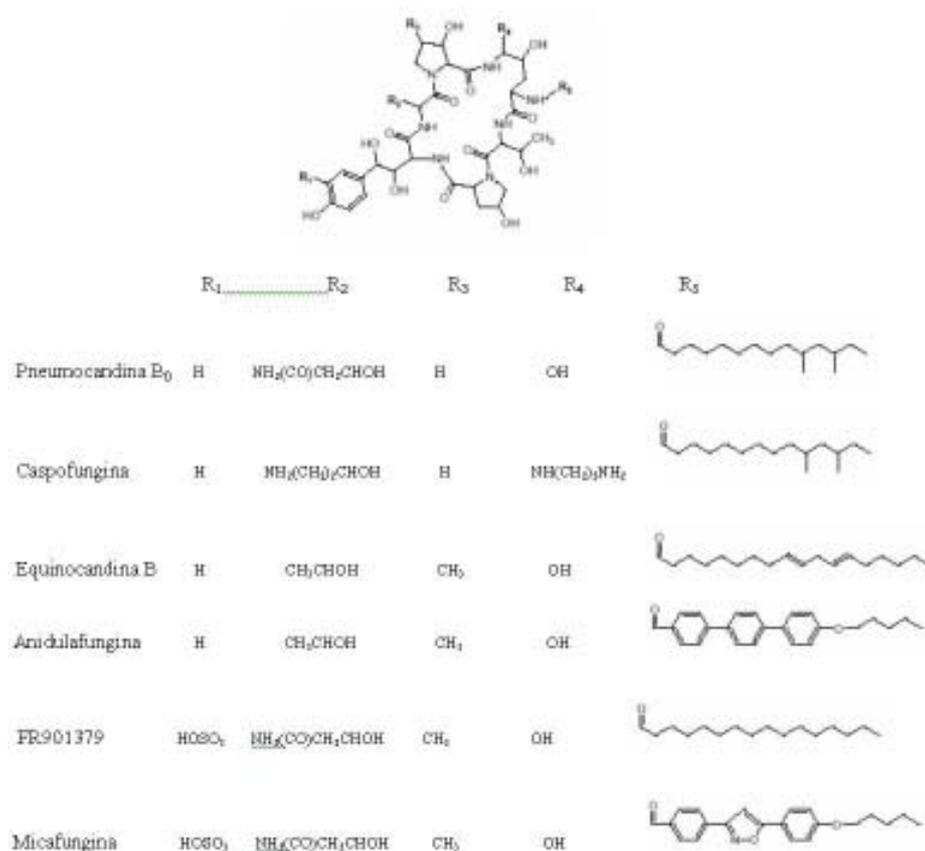


Figura 2 - Estrutura química dos antibióticos pneumocandina B₀ e equinocandina B e dos seus derivados caspofungina, anidulafungina e micafungina

As candidinas são inibidores não competitivos da enzima β -1,3-glicano sintase, que catalisa a polimerização da glicose-uridina-difosfato (UDP-glicose) em β -1,3-glicano³⁹. Quando a síntese deste polímero é inibida, ocorre o extravasamento de componentes da célula, como resposta à alta pressão osmótica exercida sobre a membrana enfraquecida (KURTZ; DOUGLAS, 1997). Existem duas formas da subunidade catalítica da enzima, uma é ativa quando o fungo está na fase vegetativa (FKS1) e a outra é ativa quando o fungo se encontra na fase reprodutiva (FKS2). As candidinas têm ação sobre as duas formas da enzima (GEORGOPAPADAKOU; TKACZ, 1995; KURTZ; DOUGLAS, 1997).

2.2.1.1. Caspofungina, MK-0991, L-743,872

O acetato de caspofungina, que obteve aprovação recente do FDA, é um produto que foi desenvolvido pela Merck e seu nome comercial é Cancidas®.

A caspofungina é um derivado semi-sintético hidrossolúvel a pneumocandina B₀ (Fig.2), um produto isolado da fermentação de fungos *Glarea lozoyensis* (ABRUZZO *et al.*, 2000). A substituição de um resíduo de glutamina hidroxilado por um de ornitina hidroxilado e a troca de uma hidroxila pelo grupamento 1,2-diaminoetil levaram a um composto mais ativo, com maior espectro de ação e mais hidrossolúvel que o antibiótico natural, a caspofungina (BOUFFARD *et al.*, 1994).

A caspofungina exibe atividade *in vitro* contra uma ampla variedade de leveduras, fungos filamentosos e dimórficos clinicamente importantes, inclusive *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* (PFALLER *et al.*, 1999a; VAZQUEZ *et al.*, 1997). As espécies de *Aspergillus* tendem a apresentar CIM mais altas do que as de *Candida*, mostrando menor suscetibilidade à caspofungina (FLATTERY *et al.*, 2000; ARIKAN *et al.*, 2001; SUTTON *et al.*, 2000).

VILLANUEVA e colaboradores (2001) realizaram estudo randômico, duplo-cego e multicêntrico comparando a caspofungina e a anfotericina B para o tratamento de candidíase esofágica em 128 adultos. Setenta e oito por cento dos pacientes que receberam caspofungina e 82% dos que receberam anfotericina B eram Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) positivos. Setenta e quatro por cento dos pacientes que receberam dose de caspofungina de 50 mg obtiveram resposta clínica, enquanto que 89% dos pacientes que receberam dose de 70 mg do mesmo fármaco obtiveram resultado semelhante. Dos pacientes tratados com anfotericina B (0,5 mg/kg), 63% obtiveram melhora dos sintomas. A caspofungina foi bem tolerada. Concluiu-se, então, que este novo fármaco é tão eficaz e tão bem tolerado quanto a anfoterecina B para o tratamento da candidíase esofágica.

Em outro experimento realizado, VILLANUEVA e colaboradores (2002) compararam o tratamento da candidíase esofágica com a caspofungina e com o fluconazol, concluindo que o novo fármaco é tão bem tolerado e eficaz quanto o fluconazol, neste caso.

MORA-DUARTE e colaboradores (2002) compararam a caspofungina com a anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva (candidemia) em humanos, concluindo que ambas são igualmente eficazes, mas a caspofungina causa menos efeitos adversos.

Estudos demonstram que a caspofungina possui atividade fungicida ou fungistática, dependendo da dose administrada e do isolado testado (ERNST *et al.*, 1999).

De uma maneira geral, quando se combina caspofungina com outros agentes antifúngicos, há sinergismo ou efeito aditivo contra vários fungos de importância clínica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O fato deve-se, provavelmente, ao inovador mecanismo de

ação que as candidinas apresentam (PFALLER *et al.*, 1999b; MANAVATHU *et al.*, 2001; FRANZOT; CASADEVALL, 1997).

Os efeitos adversos mais freqüentes causados pela caspofungina são: febre, reações relacionadas à infusão intravenosa, dor de cabeça, náusea, aumento na atividade das transaminases hepáticas e reações alérgicas (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder01.htm).

É indicada para o tratamento de aspergilose invasiva em pacientes que falham com outras terapias ou não podem suportá-las (Cancidas®, bula, 2001).

2.2.1.2. anidulafungina, LY-303336

Desenvolvido pela Eli Lilly and Company. É derivada do antibiótico produzido pelo microrganismo *Aspergillus nidulans* (HODGES *et al.*, 1994) equinocandina B (Fig.2), que tem a cadeia lateral substituída por outra de origem sintética. A modificação estrutural trouxe aumento na atividade antifúngica, além de diminuição no potencial hemolítico para o composto semi-sintético (DEBONO *et al.*, 1995; TOMISHIMA *et al.*, 1999). Estudos recentes demonstram que o fármaco possui atividade contra *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* (OAKLEY *et al.*, 1998). Este novo fármaco também demonstrou ser ativo em modelos animais de candidíase esofágica e aspergilose resistentes ao fluconazol e ao itraconazol, respectivamente (PETRAITIS *et al.*, 1998; NAJVAR *et al.*, 1999).

2.2.1.3. micafungina, FK-463

Foi desenvolvida pela Fujisawa Healthcare. Tem origem no antibiótico FR901379 (Fig.2), produzido pelo microrganismo *Coleophoma empedri* (TAWARA *et al.*, 2000), que tem a cadeia lateral substituída por outra de origem sintética. Assim como no caso da anidulafungina, a modificação estrutural trouxe aumento na atividade antifúngica, além de diminuição no potencial hemolítico para o composto semi-sintético (DEBONO *et al.*, 1995; TOMISHIMA *et al.*, 1999). É ativo contra *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* *in vitro* (TAWARA *et al.*, 2000; MAKI *et al.*, 1999). Em modelos animais, o FK-463 também mostrou ser eficaz (MATSUNOTO *et al.*, 1998; WAKAI *et al.*, 1998). O composto apresentou farmacocinética favorável e foi bem tolerado quando administrado como dose única em voluntários sadios em fase I de testes clínicos (MATSUNOTO *et al.*, 1998). Em fase II, quando aplicado em população com SIDA, o antifúngico foi efetivo na melhora ou eliminação dos sinais clínicos e sintomas da candidíase esofágica (WAKAI *et al.*, 1998).

2.2.1.4. HMR-3270

Este fármaco foi desenvolvido pela Aventis. É uma equinocandina que apresenta excelente atividade contra uma variedade de espécies de *Cândida* (MOORE; DENNING, 2001).

HMR-3270 apresenta atividade moderada contra *Aspergillus spp.* (WAKAI *et al.*, 1998).

2.3. Fármacos que interferem na síntese protéica

2.3.1. Sordarinos

Tanto as células dos fungos quanto as dos humanos precisam de duas proteínas - o fator de alongação 1 (EF1) e o fator de alongação 2 (EF2) - para a translocação do ribossomo ao longo da cadeia polipeptídica na alongação da mesma durante a síntese protéica. Uma classe de compostos inibidores seletivos da EF2, derivada do produto natural sordarino, um diterpeno glicosídico tetracíclico, tem demonstrado atividade antifúngica *in vitro* contra uma variedade de fungos patogênicos inclusive *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* e *Pneumocystis carinii* (CAPA *et al.*, 1998; HERREROS *et al.*, 1998). Os derivados do sordarino têm demonstrado atividade contra infecções sistêmicas de *Candida albicans*, inclusive fluconazol e itraconazol resistentes, em ratos (MARTINEZ *et al.*, 1999). As propriedades toxicológicas destes compostos foram analisadas em estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro*. Até o momento, não foi encontrada nenhuma evidência de genotoxicidade no teste de Ames ou de clastogenicidade em cultura de linfócitos humanos, além de serem bem tolerados por cães e ratos (GATEHOUSE *et al.*, 1999; HERREROS *et al.*, 1999).

2.3.2. Benzofuranos

N-miristoiltransferase é uma enzima que transfere o miristoil, um ácido graxo saturado de 14 carbonos, da Coenzima A para a glicina N-terminal de várias proteínas G de células eucarióticas, durante a biossíntese das mesmas. Esta enzima apresenta diferentes substratos protéicos nos fungos e mamíferos, sendo, portanto, um alvo para o desenvolvimento de antifúngicos com novo mecanismo de ação (EBIIKE *et al.*, 2002; KAWASAKI *et al.*, 2003).

A N-miristoil-transferase mostrou ser essencial para o desenvolvimento de fungos, inclusive fungos patogênicos importantes como *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*. Uma nova série destes fármacos ácido-resistentes foi desenvolvida a partir do éter benzofuranilmetilarílico, possuidor de bom perfil farmacocinético, mas instável em fluido gástrico artificial. Entre os fármacos desenvolvidos, o derivado piridínico e o derivado benzoimidazólico demonstraram ter grande atividade contra *Candida albicans* em ratos, mas o perfil farmacocinético do mesmo não apresentou melhorias e o tempo de meia-vida apresentou-se inferior quando comparado com o composto de origem (EBIIKE *et al.*, 2002; KAWASAKI *et al.*, 2003).

2.3.3. Inibidores da isoleucil-tRNA sintetase

O PDL-118 é um ciclopentano β -aminoácido ativo por via oral, fungistático. Passa para o interior das células por transporte ativo e age através da inibição da enzima isoleucil-tRNA sintetase, impedindo, assim, a síntese protéica. Em camundongos e ratos infectados com *Candida albicans*, alcançou 100% de cura e foi efetivo contra cepas fluconazol-resistentes (SCHOENFELD, 2001).

2.4. Fármacos com mecanismos de ação diversos

2.4.1. Inibidores de efluxo

Dentre os vários mecanismos de resistência fúngica aos fármacos antifúngicos, a redução da concentração intracelular dos mesmos realizada por transportadores de efluxo é o principal.

Recentemente, apareceram os primeiros inibidores destes transportadores para as espécies *C. albicans* e *C. glabrata*. Estes agentes não têm atividade antifúngica alguma e se caracterizam por aumentar a suscetibilidade dos fungos por agentes antifúngicos conhecidamente substratos destes transportadores (azóis, terbinafina). Um representante natural desta classe, a milbemicina α -9 (MC-510,027), mostrou reduzir drasticamente a CIM₉₀ de uma ampla variedade de espécies de *Cândida* (CHAMBERLAND *et al.*, 1999).

Outro representante, o MC-005,172, foi usado em ensaio farmacodinâmico para se testar o potencial destes agentes em aumentar a atividade do fluconazol *in vivo*. Este agente foi capaz de diminuir a CIM do fluconazol de 128 para 5 mg/MI (SORENSEN *et al.*, 1999).

2.4.2. Compostos ADN-alvo

São moléculas polietero-cíclicas catiônicas que se ligam ao ADN. O primeiro representante da classe a ser descoberto, o GL-047296, apresentou largo espectro de ação contra fungos e ação fungicida contra espécies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, algumas espécies de *Aspergillus* e *Fusarium*, entre outras espécies endêmicas (VELLIGAN *et al.*, 2001). A otimização da estrutura levou ao composto GL-663142 que mostrou ser mais ativo contra espécies de *Candida* e *Aspergillus flavus*. Este composto também demonstrou ter atividade sinérgica com o fluconazol contra isolados de *C. albicans* fluconazol-resistentes. Em ratos com candidíase sistêmica, o GL-663142 mostrou-se capaz de prolongar a sobrevivência, quando administrado na concentração de 30 mg/kg, por 10 dias, e apresentou tempo de meia-vida de 136 min (BOTYANSZKI *et al.*, 2001).

2.4.3. Inibidores das topoisomerasas

Topoisomerasas são enzimas que aliviam a tensão gerada no ADN durante os processos de replicação, transcrição, recombinação e reparo do ADN. Existem topoisomerasas dos tipos I e II: a topoisomerase I introduz um corte em apenas uma das duas fitas do ADN, enquanto que a topoisomerase II ocasiona um corte em ambas as fitas. Os cortes gerados pelas enzimas são estabilizados por proteínas de ligação ao ADN. Estas enzimas já são alvos de vários medicamentos antineoplásicos, como o etoposídeo e a campotecina, e também são alvos para medicamentos antifúngicos (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Para que antifúngicos com alvo nestas enzimas tragam efeitos colaterais mínimos para os humanos, é necessário que tenham ação seletiva sobre as células fúngicas. Estudos já demonstraram que há diferenças entre as repostas da topoisomerase I de *Candida albicans* e da humana para a campotecina e para o aminocatecol A-3253 (FOSTEL *et al.*, 1992; FOSTEL *et al.*, 1995). Também há diferenças entre a resposta desta enzima de *Pneumocystis carinii* e dos humanos para diversos bis-benzimidazóis dicatiônicos (DYKSTRA *et al.*, 1994). Em outro estudo, 4 compostos foram comparados quanto à capacidade de inibir a

topoisomerase I de humanos e de *C. albicans* e o ácido 5-hidróxi-1H-indol-3-acético, a quinizarina e o ácido 7-amino-4-hidróxi-2-naftalenosulfônico mostraram ter ação seletiva sobre a topoisomerase I dos fungos (FOSTEL, 1996).

CONCLUSÃO

O aumento na incidência das micoses sistêmicas intensificou a busca por antifúngicos de amplo-espectro e fungicidas, causadores de poucos efeitos adversos. Como conseqüência, novos azóis e fármacos com mecanismo de ação inovador foram desenvolvidos, além de haver uma ampla variedade destes em desenvolvimento. Tais antimicrobianos, principalmente os que apresentam mecanismo de ação sobre a parede celular, exercendo atividade exclusiva sobre os fungos, prometem tratamento eficaz e seguro para as micoses, revolucionando esta classe de medicamentos.

Todavia, somente estes fármacos não serão capazes de resolver a crescente problemática das infecções fúngicas. Melhorias no diagnóstico de tais infecções, que propiciem maior rapidez no início da terapia e a escolha apropriada do antifúngico; além de profilaxia eficaz e desenvolvimento de medicamentos que aumentem a capacidade de resposta dos organismos imunocomprometidos também são necessários.

Referências

- Abruzzo GK, Gill CJ & Flattery AM. - Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis e candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.42, p.2310-2318. 2000.
- Al-Abdey HM, Najvar L, Bocanegra R *et al.* - SCH 56592, amphotericin B, or itraconazole therapy of experimental murine cerebral, phaeohyphomycosis due to *Ramichloridium obovoideum* (*Ramichloridium mackenziei*). **Antimicrob Agents Chemoter.** n.44, p.1159-1162. 2000.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V *et al.* - *In vitro* susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.45, p.327-330. 2001.
- Botyanszki J, Roberts C, Dyatkyna, N. Discovery and optimization of a new family of DNA targeting compounds that shows anti-fungal activity towards *Candida* and *Aspergillus* species. In: ABSTR 41ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.J-100, p. 358. 2001.
- Bouffard FA, Zambias RA, Dropinski JF *et al.* - Synthesis and antifungal activity of novel cationic pneumocandin B₀ derivatives. **J Medicin Chem.** n.37, p.222. 1994.
- Chamberland S, Blais J, Cotter DP, *et al.* - In: ABSTR OF THE 39TH INTERSCI CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. n.1270. 1999.
- Cancidas[®] (bula). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc; 2001.
- Capa L, Mendonza A, Lavandera JL, *et al.* **Antimicrob Agents Chemoter.** n. 42, p.2863. 1998.
- Connolly P, Wheat LJ, Schnizlein-Bick C, *et al.* - Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. **Antimicrob Agents Chemoter.** p.2604-2608. 2000.
- Current WL. - Fungal cell wall biosynthesis: Penicillins for fungi. In: PROGRAM ABSTR 35TH ANNUAL MEET INFECT DIS SOC AMERICA, 1997.
- Debono M, Turner WW, La Grandeur L *et al.* - Semisynthetic chemical modification of the antifungal lipopeptide echinocandin B (ECB): structure-activity studies of the lipophilic and geometric parameters of polyarylated acyl analogs of ECB. **J Med Chem.** n.38, p.3271-3281. 1995.
- Dykstra CC, Mc Clemon DR, Elwell LP, *et al.* - Selective inhibition of topoisomerases from *Pneumocystis carinii* compared with that of topoisomerases from mammalian cells. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.38, p.1890-1898. 1994.
- Ebiike H, Masubuchi M, Liu P, *et al.* - Design and Synthesis of Novel Benzofurans as a New Class of Antifungal Agents Targeting Fungal N-Myristoyltransferase. Part 2. **Biorg & Med Chem Let.** n.12, p.607-610. 2002.
- Ernst EJ, Klepser ME, Ernst ME *et al.* - *In vitro* pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. **Diagn Microbiol Infect Dis.** n.33, p.75-80. 1999.
- Espinel-Ingroff A. - Germinated and nongerminated conidial suspensions for testing of susceptibilities of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, posaconazole, ravuconazole and voriconazole. **Antimicrob Agents Chemoter.**

- n.45, p.605-607. 2001.
- Flattery AM, Hicks PS, Wilcox A *et al.* - *In vitro* susceptibility of clinical trial isolates of *Aspergillus spp.* to the echinocandin antifungal caspofungin (Cancidas™, MK-0991). In: PROGRAM ABSTR 40TH INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.936. 2000.
- Fostel JM, Montgomery DA, Shen LL. - Characterization of DNA topoisomerase I from *Candida albicans* as a target for drug discovery. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.36, p.2131-2138. 1992.
- Fostel JM & Montgomery DA. Identification of the aminocatechol A-3253as an in vitro poison of DNA topoisomerase I from *Candida albicans*. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.39, p.586-592. 1995.
- Fostel JM, Montgomery DA & Lartey P. - Comparison of responses of DNA topoisomerase I from *Candida albicans* and human cells to four new agents which stimulate topoisomerase-dependent DNA nicking. **FEMS Microbiol Lett.** n.138, p.105-111. 1996.
- Franzot SP & Casadevall A. - L-743,872 enhances the activities of amphotericin B and fluconazole against *Cryptococcus neoformans in vitro*. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.41, p.331-336. 1997.
- Gatehouse DG, Williams TC, Sullivan AT, *et al.* - In: ABSTR 39TH INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n. J-75. 1999.
- Georgopapadakou NH & Tkacz JS. - The fungal cell wall as a drug target. **Trends Microbiol.** n.3, p.98-104. 1995.
- Georgopapadakou NH. - Infectious disease 2001: drug resistance, new drugs. **Drug Resist Updat.** n.5, p.181-191. 2002.
- Gonzalez GM, Tijerina R, Najvar LK *et al.* - Correlation between antifungal susceptibilities of *Coccidioides immitis in vitro* and antifungal treatment with caspofungin in a mouse model. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.45, p.1854-1859. 2001.
- Goodman & Gilman. - **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 9ª ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill Interamericana editores. p.1436. 1996.
- Grasela DM, Olsen SJ & Mummaneni V. - Ravuconazole: multiple ascending oral dose study in healthy subjects. In: ABSTR 40TH INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.22, p.839. 2000.
- Graybill JR. - Lipid Formulations for Amphotericin B: does the emperor need new clothes? **Ann Int Med.** n.124, p.921-923. 1996.
- Graybill JR, Najvar LK, Montalbo EM *et al.* - Treatment of histoplasmosis with MK-0991 (L-743,872). **Antimicrob Agents Chemoter.** n.42, p.152-153. 1998.
- Hachem RY, Raad II & Afif CM. - An open, non-comparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (CSH 56592) in the treatment of invasive fungal infections refractory or intolerant to standard therapy. In: ABSTR 40TH INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.372. 2000.
- Harste S & Bolard J. - Amphotericin B: new life for an old drug. **Trends Pharmac Sci.** n.17, p. 445-449. 1996.
- Hector RF. - Compounds active against cell walls of medically important fungi. **Clin Microbiol Rev.** n.6, p.1-21. 1993.
- Heidler SA & Radding JA. - The AUR1 gene in *Sccharomyces cerevisiae* encodes dominant resistance to the antifungal agent aureobasidin A (LY295337). **Antimicrob Agent Chemoter.** n. 39, p.2765-2769. 1995.
- Herreros E, Martinez CM, Almela MJ, *et al.* Sordarins: *In vitro* activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts *Pneumocystis carinii* and filamentous fungi. In: ABSTR 38ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. 42: 2863-2869. 1998.
- Herreros E, Almela MJ, Lozano S, *et al.* In: ABSTR 39ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS AND CHEMOTER. n.158. 1999.
- Hodges RL, Hodges DW, Goggans K *et al.* - Genetic modification of an echinocandin B producing strain of *Aspergillus nidulans* to produce mutants blocked in sterigmatocystin biosynthesis. **J Ind Microbiol.** n.13, p.372-381. 1994.
- Hoppe-Tichy T. - Systemische Pilzkrankungen: Klinik und antimykotische Therapie. **Pharm. Ztg.** n.142, p.2161-2168. 1997.
- Ikai K, Takesako K, Shiomi K *et al.* - Structure of Aureobasidin A. **J Antibiot.** n.44, p.925-933. 1991.
- Kawasaki K, Masubichi M, Morikami K, *et al.* - Design and Synthesis of Novel Benzofurans as a New Class of Antifungal Agents Targeting Fungal N-Myristoyltransferase. Part 3. **Biorg & Med Chem Let.** n.13, p.87-91. 2003.
- Korolkovas A. - **Dicionário Terapêutico Guanabara 2002/2003.** 2002/2003 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.300. 2003.
- Kurtz MB & Douglas CM. - Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. **J Med Vet Mycol.** n.35, p.79-86. 1997.
- Lester RL & Dickson RC. - Sphingolipids with inositolphosphate-containing head groups. **Adv lipid Res.** n.26, p.253-273. 1993.
- Loenberg D, Menzel JR F, Corcoran E *et al.* - In: ABSTR 39ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.1933. 1999.
- Lozano-Chiu M, ArkanS, Paetznick VL *et al.* - Treatment of murine fusariosis with CSH 56592. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.43, p.589-591. 1993.
- Lutz JE, Clemons KV, Aristizabal BH *et al.* - Activity of the azole SCH 56592 against disseminated murine coccidioidomycosis. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.41, p.1558-1561. 1996.
- Manavathu EK, Ganesan LT, Cutright JL *et al.* - *In vitro* antifungal activity of voriconazole in two drug combination with micafungin, caspofungin and amphoterecin B. In: ABSTR 41ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENT CHEMOTER. n.125. 2001.
- Mandala S, Thorton R, Frommer B *et al.* - The Discovery of australifungin, a novel inhibitor of sphinganine N-

- acyltransferase from *Sporomielia australis*. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity. **J Antibiot.** n.48, p.349-356. 1995.
- Maki K, Morishita Y, Iguchi Y, *et al.* - In: ABSTR 38ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.F141. 1998.
- Marco F, Pfaller MA, Messer SA *et al.* - Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY-303366 and four other antifungal agents tested against blood streams isolates of *Candida spp.* **Diagn. Microbiol Infect Dis.** n.32, p.33-37. 1998.
- Martinez A, Jimenez E, Aviles P, *et al.* In: ABSTR 39ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS AND CHEMOTER. n.294. 1999.
- Matsunoto S, Wakai Y, Maki K, *et al.* - In: ABSTR 38ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.F142. 1998.
- Merril AH, Liotta DC & Riley RT. - *Fumonisin*s: fungal toxins that shed light on sphingolipid function. **Trends Cell Biol.** n.6, p.218-223. 1996.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C *et al.* - Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. **The new Eng J Med.** n. 347, p.2020. 2002.
- Moore CB & Denning DW. - *In vitro* activity of HMR3270 against *Candida spp.* In: ABSTR 41ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENT AND CHEMOTER. n.F-2147. 2001.
- Nagiek MM, Nagiec EE, Baltisberger JA *et al.* - Sphingolipid synthesis as a target for antifungal drugs. **J Biol Chem.** n.272, p.9809-9817. 1997.
- Najvar LK, Bocanegra R, Sanche SE, *et al.* - In: Abstr 39st Intersci Confer **Antimicrob Agents Chemoter.** n.2002. 1999.
- Normier AA, Kumari P, Gupta S *et al.* - IN: ABSTR 39ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.1934. 1999.
- Oakley KL, Moore CB & Denning D.W. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.42, p.2726. 1998.
- Olsen SJ, Mummaneni V, Rolan P *et al.* - Ravuconazole single ascending oral dose study in healthy subjects. In: ABSTR 40TH INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.22, p.8389. 2000.
- Onoshi J, Meinz M, Thompson J. *et al.* - Discovery of novel antifungal (1,3)-b-D-glucan synthase inhibitors. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.44, p.368-377. 2000.
- Perfect JR, Cox GM, Dodge RK *et al.* - *In vitro* and *in vivo* efficacies of the azole SCH 56592 against *Cryptococcus neoformans*. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.40, p.1910-1913. 1996.
- Pfaller MA, Messer S, Hollis RJ *et al.* - *In vitro* susceptibilities of *Candida* blood stream isolates, to the new azole antifungal agents BMS-207147, SCH56592 and voriconazole. **Antimicrob Agents Chemoter.** n. 42, p.119-128. 1998.
- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV *et al.* - For the SENTRY Participant Group (Europe). International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European Sentry Program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. **Diagn Microbiol Infect Dis.** n.35, p.19-25. 1999a.
- Pfaller MA, Messer SA & Gee S. - *In vitro* susceptibilities of *Candida dubliniensis* isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents. **J Clin Microbiol.** n.37, p.870-872. 1999b.
- Pfaller MA, Messer SA & Hollis RJ. - Antifungal activity of posaconazole, ravuconazole e voriconazole compared to that of itraconazole tested against 213 clinical isolates of *Aspergillus spp.* and other filamentous fungi: report from the Sentry Antimicrobial Surveillance Program, 2000. In: ABSTR 41ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS AND CHEMOTER. n.J-813, p.379. 2001.
- Petratis V, Petratiene R, Canderlario M *et al.* - Antifungal efficacy, safety, and single dose pharmacokinetic of LY303336, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** 1998; 42: 2898-2905.
- Schoenfeld W. - PLD-118: a cyclopentane amino acid with antifungal activity. In: ABSTR ADD 41ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. 11: 16. 2001.
- Sorensen K, Corcoran E, Chen S, *et al.* - In: ABSTR 39ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER, n.1271. 1999.
- Sugar AM & Liu XP. *In vitro* and *in vivo* activities of SCH 56592 against *Blastomyces dermatitidis*. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.40, p.1314-1316. 1996.
- Sutton DA, Rinaldi MG & Fothergill AW. - *In vitro* activity of the echinocandin caspofungin (MK-0991) against refractory isolates of *Candida* and *Aspergillus* species. In: ABSTR 41ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.113. 2000.
- Tawara S, Ikeda F, Maki K *et al.* - *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.44, p.57-62. 2000.
- Tomishima M, Ohki H, Yanada A *et al.* - FK463: a novel water-soluble echinocandin lipopeptide: synthesis and antifungal activity. **J Antibiot.** n.52, p.674-676. 1999.
- Tkacz JS & Didomenico B. - Antifungals: what's in pipeline. **Cur Opin Microb.** n. 4, p.510-515. 2001.
- Trabulsi LR. - **Microbiologia.** 2^a ed. Rio de Janeiro, Atheneu. p.386. 1991.
- Uchida K, Yokota N & Yamaguchi H. - *In vitro* antifungal activity of posaconazole against various pathogenic fungi. **Internat J Antimicrob Agents.** n.18, p.167-172. 2001.
- US Food and Drug Administration. CandasÔ (caspofungin acetate for intravenous injection), Merck corporation, NDA 21-227. Background document for Antiviral Drugs Products Advisory Comittee Meeting, 2001. Disponível no endereço eletrônico: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder01.htm. Acessado em 07/03/2003.
- Vazquez JA, Lynch M, Boikov D *et al.* - *In vitro* activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole susceptible and resistant *Candida* species. **Antimicrob Agents Chemoter.** n.41, p.1612-1614. 1997.
- Velligan M, Stevens D, Kongpachit, *et al.* - A new family of DNA targeting compounds are active against pathogenic

- yeasts and molds. In: ABSTR 41ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.J-99, p. 357. 2001.
- Vfend[®]. Disponível no endereço eletrônico: www.pfizer.com/download/uspi_vfend.pdf Data de acesso: 07/03/2003.
- Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E *et al.* - A Randomized Double-blind Study of Caspofungin versus Amphotericin for the Treatment of Candidal Esophagitis. **Clin Infect Dis.** n.33, p.1529-1535. 2001.
- Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG *et al.* - A Randomized Double-blind Study of Caspofungin versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis. **The Am J Med.** n.113, p.294. 2002.
- Wakai Y, Matsunoto F, Maki K, *et al.* In: ABSTR 38ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENTS CHEMOTER. n.F143. 1998.
- Warn P, Sharp A & Denning D. - In vitro activity of the echinocandin HMR 3270 against *Aspergillus spp.* In: ABSTR 41ST INTERSCI CONF ANTIMICROB AGENT CHEMOTER. n.J-114. 2001.
- Williams DA & Lemke TL. - **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 5^ª ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins. p.1114. 2002.
- Zhong W, Murphy DJ & Georgopapadaku NH. - **FEBS Lett.** 463:241. 1999.