



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Carolina Barbosa Rafael

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas abordagens terapêuticas para infeções fúngicas invasivas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da, da Dra. Ariana Araújo e da Dra. Daniela Melo Oliveira, e da Professora Doutora Vânia Moreia Bimbo apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Carolina Barbosa Rafael

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas abordagens terapêuticas para infeções fúngicas invasivas” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Ariana Araújo, da Dra. Daniela Melo Oliveira e da Professora Doutora Vânia Moreia Bimbo, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Ana Carolina Barbosa Rafael, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016221833, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas abordagens terapêuticas para infeções fúngicas invasivas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de setembro de 2022.

(Ana Carolina Barbosa Rafael

Agradecimentos

Foi uma longa caminhada esta...

Foi o culminar de anos de trabalho, esforço, dedicação e muito mais. Não poderia deixar de expressar a minha gratidão para com as pessoas que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Quero prestar o maior agradecimento e mais especial à minha família, a quem estive muito tempo ausente. São os que sempre me apoiaram incondicionalmente e me incentivaram para continuar.

Ao meu pai e à minha mãe por todo apoio, amor e sacrifício, não só agora, mas em todos os momentos da minha vida.

Ao meu irmão Pedro, que sempre acredita em mim e me motiva a ser um exemplo. Mano espero motivar-te também!

Ao Tiago, pela paciência, compreensão, companheirismo e apoio incondicional a lutar pelos meus objetivos.

Aos meus amigos de VNF e de Coimbra agradeço as memórias e principalmente a amizade.

À Professora Doutora Vânia Moreira, a minha orientadora, por toda a sua disponibilidade, empenho e ajuda na orientação desta monografia.

A todos os profissionais do Hospital Senhora da Oliveira e aos profissionais da Farmácia Marinho que, de uma forma ou de outra, se disponibilizaram sempre para me ajudar e partilharam comigo os seus conhecimentos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por estes anos de formação.

A Coimbra.

A todos vocês, o meu sincero obrigada!

Índice

Parte I	5
Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	5
Lista de Acrónimos	6
1. Introdução	7
2. Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães	8
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes	9
3.1.1. Instalações dos Serviços Farmacêuticos.....	9
3.1.2. Única estagiária durante o período de estágio.....	10
3.1.3. Plano de estágio.....	11
3.2. Pontos Fracos	14
3.2.1. Farmacovigilância.....	14
3.2.2. Ensaios Clínicos.....	14
3.3. Oportunidades	15
3.3.1. Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar.....	15
3.3.2. Contacto com os vários Serviços Hospitalares.....	15
3.4. Ameaças	16
3.4.1. Gestão de stocks.....	16
3.4.2. Sistema Informático.....	16
4. Considerações Finais	17
5. Referências Bibliográficas	18
Parte II	19
Estágio em Farmácia Comunitária	19
Lista de Acrónimos	20
1. Introdução	21
2. A Farmácia Marinho	22
3. Análise SWOT	23
3.1. Pontos Fortes	23
3.1.1. A Farmácia e a Equipa.....	23
3.1.2. Única estagiária durante o período de estágio.....	24
3.1.3. Acesso a informação e documentação científica.....	25
3.1.4. Contacto com as várias tarefas da farmácia.....	25
3.2. Pontos Fracos	26

3.2.1. Software Sifarma 2000®.....	26
3.3. Oportunidades	27
3.3.1. Preparação individualizada da medicação	27
3.3.2. Formações.....	27
3.3.3. Receita Eletrónica	28
3.3.4. Receita Manual	28
3.4. Ameaças.....	29
3.4.1. Organização dos Medicamentos	29
3.4.2. Medicamentos esgotados.....	29
3.4.3. Realidade prática vs Faculdade.....	29
4. Casos Clínicos	30
5. Considerações Finais	34
6. Referências Bibliográficas.....	35
Parte III	36
"Novas abordagens terapêuticas para	36
infecções fúngicas invasivas"	36
Lista de Acrónimos	37
Resumo	38
Abstract	38
1. Introdução	39
2. Objetivos	41
3. Candidíase.....	42
4. Antifúngicos e a sua resistência	48
5. Novas moléculas para a terapia de infeções fúngicas	51
5.1. Derivados de Tiazóis	51
5.2. Derivados de Triazol e oxidazol	57
6. Perspetivas Futuras	1
7. Conclusões.....	2
8. Referências Bibliográficas.....	3
9. Anexos	1

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar



Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães

Sob Orientação da Dra. Ariana Araújo

Lista de Acrónimos

AO – Assistentes Operacionais

AT – Assistentes Técnicos

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização do Lote

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

FH – Farmacêutico hospitalar

GHAF – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

HSOG – Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães

ME – Medicamento Experimental

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TSDT – Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) concede aos seus alunos uma aquisição de competências durante o seu percurso académico com vista à integração do estudante no mercado de trabalho. O plano de estudos inclui uma unidade curricular de Estágio Curricular de acordo com a legislação europeia em vigor que inclui um estágio de meio ano numa farmácia comunitária e numa farmácia hospitalar sob orientação do respetivo serviço farmacêutico, na decorrência ou no final de uma formação teórica e prática a tempo inteiro lecionado numa universidade.

Como estudante de Ciências Farmacêuticas em final de percurso académico, considero o estágio curricular de grande importância para consolidar de forma prática todo o conhecimento adquirido ao longo do curso, potenciando assim a nossa experiência profissional. Desta forma decidi, para além do estágio em farmácia comunitária realizar um estágio em farmácia hospitalar, de forma a alargar os meus horizontes a outras áreas de atuação em que o farmacêutico pode intervir, demonstrando a sua polivalência e exercendo um papel essencial.

O seguinte relatório descreve o estágio que realizei nos serviços farmacêuticos (SF) do Hospital da Senhora da Oliveira em Guimarães (HSOG), com a duração de 280 horas no período de maio e junho de 2022, orientado pela Dra. Ariana Araújo. Onde me foi permitido contactar com os diferentes serviços e funções a cargo do farmacêutico hospitalar (FH), que facilitou a consolidação e aquisição de novos conhecimentos específicos desta área da profissão farmacêutica.

Desta forma mais à frente procedo à respetiva análise de SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) detalhada e acrescento que todos os assuntos alvo de sigilo profissional serão preservados.

2. Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães

O HSOG possui um legado de mais de 400 anos de história na prestação de cuidados de saúde a população, no entanto as atuais instalações estão em funcionamento á cerca de 30 anos. Este hospital é a sede de várias unidades de saúde periféricas e tem como princípio assegurar os melhores cuidados de saúde com o maior nível de competência, excelência e rigor.

Os SF estão sediados no piso I do HSOG, e são compostos pela diretora técnica, Dra. Ariana Araújo e a sua equipa de Farmacêuticos Hospitalares, os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), os Assistentes Operacionais (AO) e os Assistentes Técnicos (AT). Os SF são responsáveis pela coordenação de todo o circuito dos medicamentos dentro do hospital e nas unidades de saúde que lhe pertencem, para além disto têm funções de aprovisionamento, receção, armazenamento e gestão dos *stocks* dos mesmos. Asseguram a distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos a todos os serviços hospitalares, incluindo a dispensa de terapêutica em regime de ambulatório. Estão também encarregues da produção estéril e não estéril, garantem a distribuição e validação de prescrições, intervêm nos processos que envolvem os ensaios clínicos, na preparação da terapêutica oncológica, no controlo das requisições de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados, e integram ainda comissões técnicas, como são exemplos a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Os SF apresentam autonomia técnica e científica, estando sujeitos às orientações dadas pelos órgãos administrativos do hospital e às normas da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.).

Os SF funcionam durante a semana das 9h às 20h, sendo que das 16h às 20h o serviço é assegurado por um FH e por um TSDT, funcionam também aos sábados das 9h às 16h. Das 20h às 9h e aos fins de semana, os SF encontram-se encerrados, ficando um farmacêutico especialista de prevenção, sempre contactável por telefone em caso de urgência.

3. Análise SWOT

A seguinte análise de SWOT expõe a minha análise crítica de modo geral sobre o que foi o meu estágio de 8 semanas nos SF do HSOG.

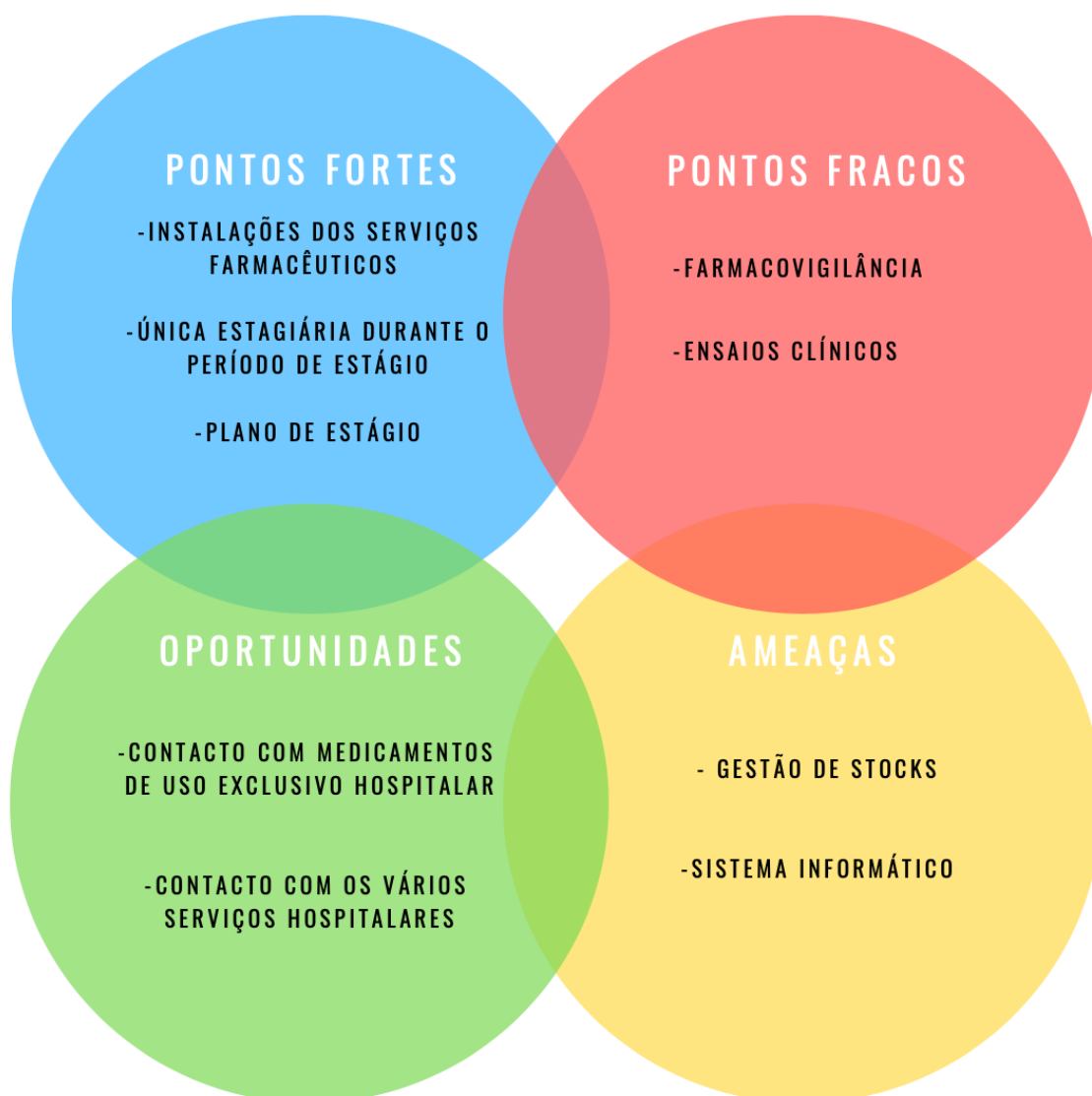


Figura 1 – Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Instalações dos Serviços Farmacêuticos

Os SF do HSOG estão sediados no piso I, um espaço devidamente repartido por secções. Neste local estão asseguradas todas as condições de segurança, de temperatura e humidade, garantido as condições necessárias ao armazenamento, controlo e fabrico de produtos farmacêuticos.

As secções dos SF são as seguintes:

- Gabinetes da direção do SF e o gabinete dos farmacêuticos.

- Farmácia de ambulatório, onde os utentes vão levantar a sua medicação em regime de ambulatório. Nesta zona há também uma sala onde são feitas consultas farmacêuticas.

-Secção de Dose unitária está dividida em duas partes, a sala onde os Farmacêuticos fazem a validação das prescrições médicas e a zona onde os TSDT, depois da validação, prepararam as malas de dose unitária que posteriormente serão enviadas para os vários serviços do hospital. Nesta zona de preparação muitas vezes é utilizado um equipamento semiautomático de armazenamento e dispensa, o Kardex.

- Secção de distribuição tradicional/clássica, que se destina à distribuição de produtos farmacêuticos para repor o *stock* dos serviços que o requerem.

- Sala ensaios clínicos, onde se encontra toda a informação necessária a estes.

- Secção de Farmacotecnia que possui o laboratório não estéril, destinado à produção de produtos farmacêuticos sujeitos a manipulação, o laboratório estéril, que se baseia numa câmara de fluxo laminar horizontal, com a atmosfera controlada, onde são preparadas as alimentações parentéricas e outros estéreis, possui ainda uma sala destinada á reembalagem e reetiquetagem dos medicamentos em que é necessário este procedimento, para depois seguirem para a zona de unidose.

- Secção de Oncologia, onde há manipulação de medicação citotóxica numa sala limpa estéril com câmara de fluxo laminar vertical.

- Secção administrativa, onde conferem os documentos e dão entrada dos artigos.

- Secção de receção de encomendas, onde chegam as encomendas, são conferidas e é dada entrada delas no sistema informático.

- Áreas de armazenamento, ao pé da secção de entradas de encomendas existe o local de armazenamento de grandes volumes, no exterior do edifício há o armazenamento de produtos inflamáveis, na sala de cofre estão armazenados os psicotrópicos, estupefacientes, existe ainda a sala dos citostáticos e imunomoduladores, os frigoríficos/câmaras de refrigeração e a sala de ensaios clínicos, onde está guardada a medicação envolvida.

- Vestiários e casas-de-banho.

- Sala de refeições.

Considero as instalações dos SF do HSOG um ponto forte, por fornecem todas as condições necessárias para um bom desempenho de todas as funções da responsabilidade da farmácia hospitalar.

3.1.2. Única estagiária durante o período de estágio

Durante o período de estágio no HSOG fui a única estagiária o que tornou o estágio o mais proveitoso possível a nível da aquisição de competências e experiência. Tudo isto permitiu-me mais rapidamente ganhar autonomia, aprender as funções de um FH e manter-me motivada.

Senti uma grande disponibilidade da equipa farmacêutica no acompanhamento do meu estágio, cada farmacêutico estava na sua área definida e eu acompanhava-os nas suas tarefas diárias, permitiram-me também realizar algumas delas. Sempre que mudava de setor, o farmacêutico responsável explicava-me o funcionamento do local, as tarefas que realizavam e davam-me o manual de boas práticas para ler.

Acredito, portanto, que ser a única estagiária no HSOG, me permitiu evoluir de uma forma que não seria tão eficiente, se estivessem mais colegas em estágio simultaneamente.

3.1.3. Plano de estágio

O estágio em farmácia hospitalar no HSOG, teve a duração de dois meses, durante os quais estive integrada em diversos Serviços Farmacêuticos, como Dose Unitária (2 semanas), distribuição tradicional/clássica (2 semanas), Farmacotécnica (1 semana) Farmácia de ambulatório (2 semanas), Oncologia (2 semanas).

Na dose unitária, o trabalho do FH incide na validação da prescrição de medicação dos doentes internados no hospital, e é realizada através de um programa informático chamado Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF), que permite uma gestão de todos os serviços hospitalares e uma fácil comunicação entre os diferentes profissionais de saúde do HSOG. Todas as informações clínicas e administrativas dos doentes constam no GHAF. Para validar a prescrição, o FH verifica as doses corretas a ser administradas, as interações terapêuticas, alergias ou contraindicações, garantido que a terapêutica está correta e é segura para cada doente. Quando o farmacêutico deteta algum problema ou têm alguma dúvida na prescrição entra em contacto com o médico prescriptor para reavaliarem a situação. Após o processo de validação, os TSDT preparam a medicação que será posteriormente distribuída em malas pelos vários serviços do hospital, onde os doentes se encontram internados.

Na distribuição clássica/tradicional é onde os FH são exclusivamente os responsáveis pelo controlo e distribuição da medicação sujeita a legislação especial, especificamente, os hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes. Nesta área os farmacêuticos conferem a receção das encomendas relativas a esta medicação, e são eles que a arrumam na sala de cofre. Chegavam diariamente requisições desta medicação vindas dos vários serviços hospitalares, e

os FH preparavam e enviam conforme os procedimentos para os respectivos serviços. Em relação aos hemoderivados, os médicos preenchem uma requisição que segue para os SF, e quando chegar aos SF o FH preenche a informação sobre o hemoderivado que vai enviar, como a quantidade fornecida, o lote, o laboratório fornecedor e o número do Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) emitido pelo INFARMED, este processo descrito é antigo e já era feito uma minoria de vezes, atualmente a maioria das requisições já estão informatizadas.

No caso dos psicotrópicos e estupefacientes, as requisições que chegam aos SF têm descritas a quantidade que cada serviço requer, sendo que o FH envia para cada serviço a medicação à unidade, controlando desta forma a quantidade que existe em *stock* em cada serviço deste tipo de medicamentos. A maior parte das requisições são feitas via GHAF, no entanto há ainda alguns serviços em que o procedimento é manual, ou seja, as requisições são em papel e possuem duas vias: a original, que fica nos SF, e o duplicado que segue para o respectivo serviço para ser arquivado pelos enfermeiros.

Na semana em que estive na farmacotécnica pude contactar com a produção de manipulados estéreis e não estéreis. Observei a preparação de bolsas de nutrição parentérica e a produção de xaropes. No HSOG o farmacêutico é o único responsável pela preparação de manipulados estéreis com as bolsas parentéricas, o procedimento inicia quando o FH preenche uma ficha de preparação da bolsa parentérica de acordo com a prescrição médica, os rótulos da bolsa e um relatório que assegura a sua estabilidade, após isto, há uma dupla confirmação por parte de outro FH. Em seguida desinfeta tudo o que vai entrar para a câmara de fluxo laminar horizontal e coloca tudo na janela de transferência que faz a ligação entre o interior e exterior da câmara, equipa-se também devidamente e entra para proceder à preparação.

Já no laboratório de não estéreis o papel do farmacêutico é de validação, o TSDT é que produz os manipulados sob supervisão do farmacêutico responsável.

Muitas das vezes a embalagem do medicamento da indústria farmacêutica não se adequa à personalização da terapêutica e não vai de acordo com os procedimentos dose unitária, então é necessário recorrer internamente à reembalagem de medicamentos. É um processo da responsabilidade farmacêutica. Este procedimento é feito para medicamentos sólidos e há duas formas de o fazer, a primeira consiste na retirada dos medicamentos da embalagem original, que são separados à unidade e fragmentados caso seja necessário e quando possível (metade da dose ou um quarto de dose), sendo de seguida colocados numa máquina que faz o reembalamento e a reetiquetagem do medicamento, identificando o nome do princípio ativo, quantidade, validade e lote. A segunda consiste em colar etiquetas

diretamente no blister original por trás de cada comprimido individual, com as mesmas informações descritas anteriormente, de forma a quando o blister for recortado para separar os comprimidos, todas as frações de embalagem tenham toda a informação do medicamento. A reembalagem é feita por um TSDT e validada pelo farmacêutico responsável.

Na farmácia de ambulatório é dispensada medicação aos doentes em regime de ambulatório, esses doentes têm patologias que têm legislação própria para o fornecimento em farmácia hospitalar em que muita desta medicação é encargo do hospital, apenas algumas patologias são faturadas ao estado, são exemplo a doença oncológica, HIV/SIDA, hepatite B, esclerose múltipla, artrite reumatoide, doença de Crohn, entre outras. O utente ou o cuidador devem sempre levar o cartão de cidadão ou bilhete de identidade para o levantamento da medicação. Quando os doentes lá vão pela primeira vez levantar uma medicação é necessário assinarem um termo de responsabilidade, assim como se responsabiliza pela toma correta da medicação, pelo transporte e pelo devido armazenamento. É lhes explicado todas as normas relativas ao medicamento, posologia, modo de administração, possíveis efeitos adversos, e qualquer dúvida que possa surgir da parte do doente. Nas vezes seguintes, o doente quando chega mostra o cartão da farmácia e pelo número do processo é possível aceder à sua ficha clínica onde constavam todas as receitas médicas. O FH verifica se a prescrição está conforme e dispensa a medicação para um prazo máximo de 90 dias, dependendo de qual é a medicação e o stock da farmácia, registando sempre em GHAF a quantidade de medicação cedida ao utente e os seus lotes e validade.

Na área de oncologia do HSOG existe uma parte onde são armazenados os medicamentos citostáticos e a restante medicação utilizada em tratamentos de quimioterapia, uma câmara de fluxo laminar vertical e uma área de validação.

Consoante as marcações administrativas para a execução dos tratamentos oncológicos, o FH acede ao processo de cada doente que tem um esquema terapêutico prescrito pelo médico, onde está descrita a medicação que o doente faz, respetivas dosagens e posologia. O farmacêutico organiza os protocolos e prepara a medicação que vai ser manipulada dentro da câmara por um TSDT, à saída da câmara a medicação é de novo validada pelo farmacêutico e etiquetada, posteriormente um AO vem buscar essa medicação e segue para o serviço de oncologia para o doente iniciar o novo ciclo de quimioterapia.

Dado o curto período de estágio, não tive a possibilidade de passar em todas as áreas da Farmácia Hospitalar, contudo foi-me dada uma explicação de como estas funcionavam. As áreas que não estive foram a Farmacovigilância e os Ensaios Clínicos.

A unidade de Farmacovigilância é responsável pela monitorização e segurança do medicamento. Nesta unidade são criadas bases de dados com as notificações de reações

adversas medicamentosas (RAM's) e/ou de não resultado clínico. a farmacovigilância pretende também sensibilizar os profissionais de saúde e/ou doentes para a notificação *on-line* de RAM's, sempre que necessário, através da plataforma disponibilizada pelo INFARMED.

Na unidade de Ensaio Clínicos, percebi o processo inerente à realização dos ensaios clínicos e a importância do farmacêutico nesta unidade. O FH em relação aos ensaios clínicos baseia-se na supervisão do circuito do Medicamento Experimental (ME).

Considero de qualquer forma um ponto forte este plano de estágio, pois os conhecimentos adquiridos nas restantes áreas em que estive presente foram além de uma pequena noção de funcionamento, permitindo assim a minha integração nos serviços onde estive e adquirir alguma autonomia nas tarefas desenvolvidas.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é responsável pela monitorização e segurança do medicamento e os farmacêuticos, como profissionais de saúde, fazem parte do Sistema Nacional de Farmacovigilância e têm um papel muito importante. Têm a obrigação de monitorizar e notificar adequadamente ao INFARMED. O farmacêutico hospitalar pode contactar diretamente com os profissionais e doentes e notificar a reação adversa. A unidade de farmacovigilância do HSOG é do INFARMED, ou seja, lá faz-se a avaliação das notificações recebidas.

Apesar de não ter estado na unidade de farmacovigilância, percebi, pelo resto das unidades onde estive que é um ponto fraco a diminuição do contacto direto com o doente em vários serviços, pelas questões de saúde pública que atravessamos, conseqüentemente, e isto impede o FH de acompanhar de perto algumas notificações que poderiam ser feitas pelos doentes e por este motivo prejudicar a farmacovigilância de muitos medicamentos.

3.2.2. Ensaio Clínicos

Os ensaios clínicos são indispensáveis à avaliação e confirmação da eficácia e segurança de novos medicamentos. Os SF são os responsáveis pela manutenção destes ensaios em parceria com os laboratórios que fazem o estudo das moléculas promissoras, sendo contactados pelo promotor ou monitor para a realização do ensaio. É partilhado entre os farmacêuticos e promotor o conhecimento das condições e características do ensaio clínico e

do seu protocolo, e é entregue o dossier contendo toda a informação relevante aos SF sobre o ensaio em questão.

No HSOG os ensaios clínicos, assumem uma dimensão bastante considerável. Têm lugar numa sala de acesso restrito a apenas alguns dos farmacêuticos do serviço, com conhecimento dos ensaios. Têm uma unidade de investigação muito ativa com mais de 100 ensaios clínicos no hospital, 89 dos quais ativos. Todos os dias há ensaios clínicos a decorrer, desde a receção, dispensa, visitas de início, visitas de monitorização até á preparação.

Contudo, durante o meu período de estágio, não tive contacto com esta área e não visualizei de perto os procedimentos, neste sentido, considero um ponto fraco pois não tive a oportunidade de observar a parte prática dos ensaios, apenas me foi brevemente explicado como funcionavam em teoria.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar

O contacto com os medicamentos de uso exclusivo hospitalar é uma oportunidade no sentido em que me permitiu ter contacto com a biotecnologia já utilizada na prática hospitalar, e deu-me uma abertura para aprender mais sobre certas doenças que não estamos familiarizados nas farmácias comunitárias.

3.3.2. Contacto com os vários Serviços Hospitalares

Ao longo do estágio tive a oportunidade de visitar alguns serviços hospitalares, como oncologia, acompanhava a FH a verificar se estava tudo conforme nos serviços, se estavam a correr bem os tratamentos, se as medicações chegavam atempadamente...

Visitei também o serviço de obstetrícia e neonatologia, para onde iam as bolsas parentéricas.

A visita ao Hospital de Dia, permitiu-me observar a administração da medicação preparada pelos SF, e o fundamental, o contacto com o doente. Nesse momento deparamo-nos com a realidade hospitalar, percebemos que deixamos de ter apenas nomes em rótulos de identificação por exemplo dos sacos dos injetáveis e passamos a ter uma cara por detrás desse nome - uma oportunidade de consciencialização para a real problemática das doenças lá retratadas.

Na generalidade a visita aos serviços fez-me compreender melhor os circuitos do medicamento dentro do hospital, fez-me ver as tarefas que realizámos mais reais, toda a

organização deste o início das nossas tarefas até ao final, o ser administrado pelos doentes faz muito sentido quando temos um contacto mais de perto com os serviços com quem trabalhamos, melhora inclusive a comunicação entre profissionais de saúde e consequentemente o doente têm um melhor tratamento.

3.4. Ameaças

3.4.1. Gestão de stocks

A gestão dos *stocks* é feita pela direção dos SF e depende do financiamento público. O financiamento atribuído pelo estado tem em conta uma estimativa de número de doentes a tratar e quais as suas terapêuticas. Toda a crise nacional afeta, naturalmente, os serviços públicos e foi evidente neste setor a preocupação na gestão rigorosa dos recursos financeiros. O aumento enorme dos custos dos tratamentos fornecidos aos doentes constitui um grande obstáculo à gestão da aquisição de medicamentos, sendo que, por vezes, poderia ocorrer à rutura de *stock* de certos medicamentos para que seja conseguida a aquisição de outros, que são indispensáveis em meio hospitalar. A área da gestão nos SF do HSOG estava em constantes atualizações e análises de novas propostas de fornecedores, economicamente mais vantajosas. Contudo às vezes por falta de financiamento ou atrasos nas entregas por parte dos fornecedores, medicações podiam esgotar temporariamente, obrigando o hospital a pedir medicações emprestadas de outros hospitais, para que o doente nunca ficasse sem tratamento.

3.4.2. Sistema Informático

O sistema informático usado no HSOG é o GHAF. O programa está em constantes atualizações, contudo, há sempre muita informação a circular no sistema e por vezes o programa torna-se lento ou vai abaixo. O hospital possui técnicos informáticos internos que normalmente resolvem este tipo de situações.

Para além disto, no HSOG encontra-se a decorrer uma fase transitória de requisições e procedimentos que antigamente era feito manualmente e agora começam a ser informatizado. Esta mudança implica haver frequentemente formações para toda a comunidade hospitalar para haver uniformidade nos procedimentos. No meu ver é uma ameaça quando os profissionais não estão sincronizados a trabalhar da mesma forma.

4. Considerações Finais

Após o fim deste ciclo de estágio, percebi o papel fundamental que o FH tem na dinâmica hospitalar.

Tive a oportunidade de observar e compreender a importância de cada área dentro dos SF, é essencial o cumprimento de boas práticas, boa conduta e um bom trabalho de equipa. Tenho agora uma perspetiva mais fundamentada da atividade do FH e da importância das suas tarefas orientadas para o doente e para o seu bem-estar, garantindo-lhe a medicação correta, na dose e no tempo certo, assegurando a sua correta utilização, maximizando os benefícios e minimizando os riscos.

Esta experiência foi muito gratificante e enriquecedora, tanto a nível pessoal como técnico, uma vez que, me permitiu adquirir conhecimentos novos, consolidar conhecimentos já adquiridos e também me permitiu contactar com excelentes profissionais da área que sempre estiveram disponíveis para me ajudar e esclarecer qualquer dúvida.

Em suma, superou as minhas expectativas, o balanço final deste estágio é muito positivo, foi uma mais valia ter tido esta oportunidade por parte da minha Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e por parte do HSOG, permitiu-me crescer pessoalmente, mas fundamentalmente permitiu-me crescer enquanto profissional de saúde, preparando-me melhor para a futura prática profissional. Saiu daqui sem dúvida uma pessoa diferente (para melhor)!

5. Referências Bibliográficas

1. HOSPITAL SENHORA DA OLIVEIRA GUIMARÃES – **O Hospital**. [Consultado a 17 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/category/institucional/o-hospital/>
2. INFARMED I.P. – **Pedidos de Autorização de Utilização Excecional (AUE)**. Circular informativa. N. °174 (2018)
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Manual da Farmácia Hospitalar**. (2005)
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Manual de Boas Práticas de Farmácia hospitalar**. [Consultado a 20 de julho de 2022]. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
5. INFARMED I.P. – **Despacho conjunto n. °1051/2000, de 14 de Setembro**. Legislação Farmacêutica Compilada. 251 (2000)
6. INFARMED I.P. – **Manual da Farmácia Hospitalar**. [Consultado a 20 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
7. INFARMED I.P. – **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. [Consultado a 24 de julho de 2022]. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790

Parte II

Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Marinho

Sob orientação da Dra. Daniela Melo Oliveira

Lista de Acrónimos

ANF – Associação Nacional de Farmácias

BPF – Boas Práticas de Farmácia

FC – Farmacêutico Comunitário

FM – Farmácia Marinho

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OTC – Medicamentos “*Over The Counter*”

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

RCMs – Resumo das características do medicamento

SNS – Serviço Nacional da Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O estágio curricular em farmácia comunitária na finalização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) possibilita que vejamos de perto o farmacêutico comunitário como agente de saúde pública, reconhecendo-lhe um papel de máxima responsabilidade. O farmacêutico atua na prevenção da doença e promove a literacia em saúde, sendo maioritariamente o primeiro e último profissional de saúde a ter contacto com o utente. Possuindo assim um papel com crescente reconhecimento na sociedade, não só porque é responsável pela dispensa de medicamentos à população, mas também porque é o profissional de saúde que está mais presente no quotidiano do utente.

A atividade do farmacêutico comunitário (FC) centra-se cada vez mais no cidadão, acompanhando a inovação do mercado e por isso disponibiliza cada vez mais novos serviços à população, tais como consultas de nutrição ou aconselhamento cosmético, promovendo um atendimento personalizado e mais próximo das necessidades do utente.

Atualmente a variedade de atividades exercida pelo farmacêutico comunitário é vasta, e são essenciais para a garantia dos pilares sugeridos no Serviço Nacional da Saúde (SNS): a acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos.

A farmácia comunitária encontra-se numa posição privilegiada face a outros cuidados de saúde primários, visto ter fácil acessibilidade, sem necessidade de marcação prévia, com um horário adequado e com a presença constante de especialistas da área da saúde. Para além disto, por ser uma área cujos produtos e medicamentos estão em constante evolução, cada vez mais as farmácias são mais dinâmicas prestando um atendimento/aconselhamento melhor e mais próximo do utente.

É muito importante que no meio de vários profissionais de saúde o farmacêutico consiga vincar a sua posição e afirmar-se na sociedade através do seu profissionalismo e competência.

Foi-me dada a oportunidade de estagiar na Farmácia Marinho (FM) sob a orientação do Dra. Daniela Melo Oliveira que em conjunto com toda a restante equipa que me proporcionaram um estágio extremamente completo e enriquecedor, onde me foi dada a possibilidade de desempenhar as mais diversificadas tarefas, contribuindo para que a minha formação se tornasse o mais completa possível. O presente relatório pretende descrever e refletir sobre as aprendizagens feitas ao longo do estágio, procurando destacar os conhecimentos técnico-científicos e pessoais adquiridos.

2. A Farmácia Marinho

A Farmácia Marinho localiza-se em Vermoim, no Concelho de Vila Nova de Famalicão, Distrito de Braga.

Devido à sua localização, (localizada à face da estrada nacional N206 e próxima de clínicas e centros de saúde) e acessibilidade (facto de existir estacionamento) há um grande fluxo de utentes, apesar da sua maioria ser um público idoso a farmácia consegue abranger um restante público bastante variado.

A equipa da Farmácia Marinho é composta pelas farmacêuticas, a Diretora Técnica Dra. Helena Andrade, a Farmacêutica Adjunta Dra. Daniela Melo Oliveira, e Dra. Luísa Carvalho, e pelos técnicos de farmácia Pedro Sousa, César Ribeiro, Dora Rocha, Filipa Carvalho, Vânia Campos, Adelina Ferreira e, por fim, pela Dra. Paula Marinho, que sendo a proprietária, para além da atividade farmacêutica, é ainda responsável pela gestão da farmácia em parceria com a Dra. Helena Andrade.

O horário de funcionamento é bastante alargado – de segunda-feira a sexta-feira, das 8:30h à 21h, ao sábado das 9h à 20h, e ao domingo e feriados, das 9h à 13h e 15h às 19h. Durante o período de estágio, o meu horário foi mudando para poder experienciar as várias horas de movimento.

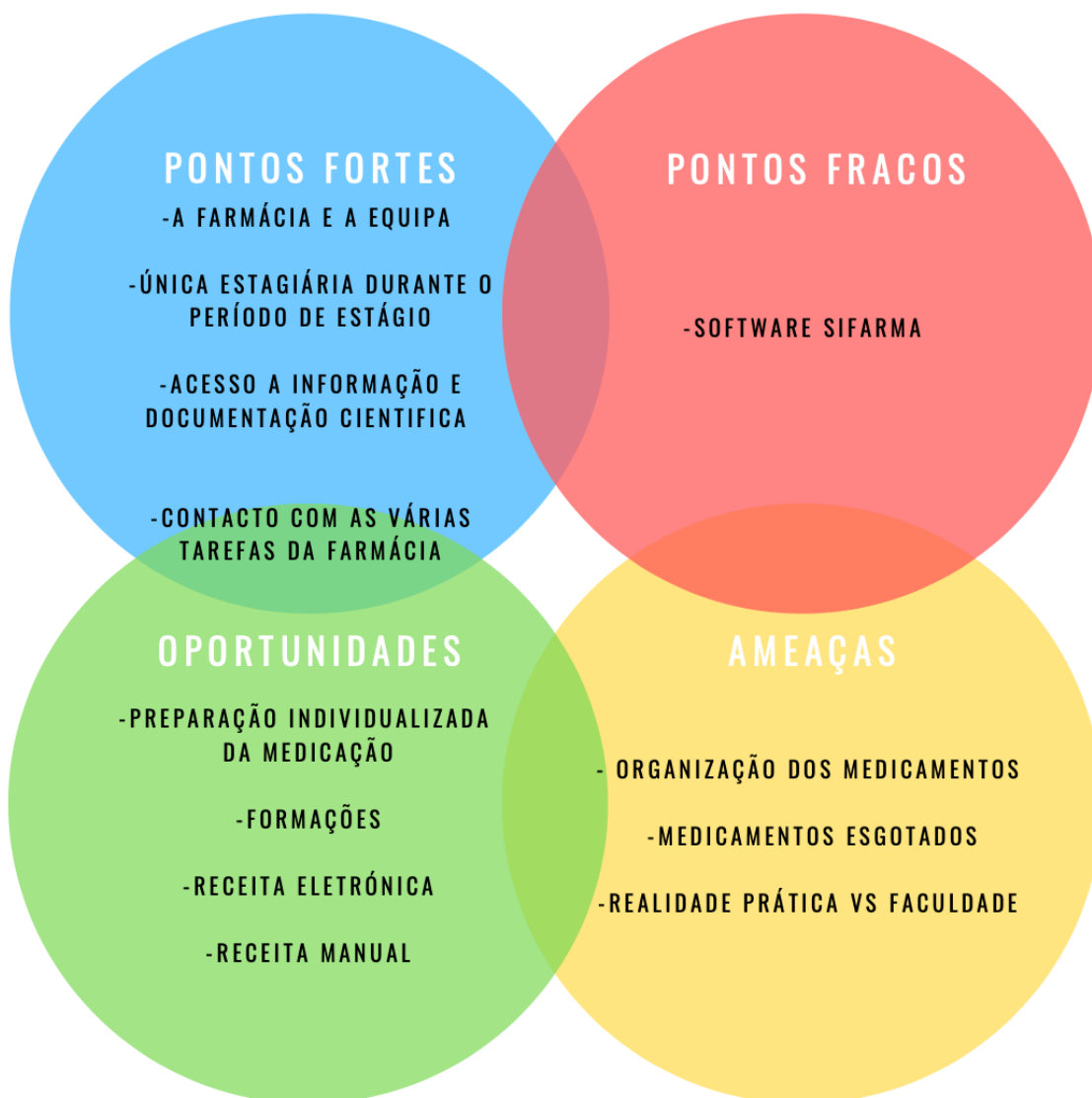
A Farmácia Marinho apresenta vários serviços, não só no seu espaço físico, mas também nos domicílios, são eles: administração de vacinas e injetáveis; medição da pressão arterial, da glicémia, e do colesterol; acompanhamento farmacoterapêutico; cessação tabágica; medição do peso, perímetro abdominal; Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Apresenta ainda os serviços de nutrição e testes à COVID-19 com marcação prévia.



Figura 2 – Logótipo da Farmácia Marinho

3. Análise SWOT

A seguinte análise de SWOT expõe a minha análise crítica de modo geral sobre o que foi o meu estágio de 648 horas na Farmácia Marinho.



3.1. Pontos Fortes

3.1.1. A Farmácia e a Equipa

A eleição desta farmácia refletiu-se uma mais-valia, uma vez que, a FM é uma farmácia bem localizada e de fácil acessibilidade. Tem uma excelente equipa, variadas atividades e um público amplo. Isto, foi importante porque me permitiu ter um estágio dinâmico, com possibilidade de experimentar diferentes situações, como contactar com lares de idosos, visitas aos domicílios, ter formações...

Permitiu-me ainda, contactar com diferentes tipos de utentes desde os mais idosos, aos mais jovens, uns com mais dificuldades e questões, outros mais informados, de forma a perceber qual o melhor atendimento para cada situação. Durante este período de estágio percebi como devem ser as abordagens aos utentes, como devo adaptar o meu atendimento a cada situação e como é o verdadeiro ritmo de trabalho de uma farmácia.

A equipa da FM tem uma excelente formação e é constituída por vários profissionais, com diferentes competências, dispostos a ensinar e a ajudar quando necessário.

Num estágio a boa conduta da equipa de trabalho é fundamental, uma vez que, é com esta que cooperamos no dia a dia da farmácia e são eles que essencialmente nos transmitem o máximo de conhecimento que adquirimos.

Com a equipa da FM obtive várias novas aprendizagens, esclareceram-me várias vezes e permitiram-me crescer e aprender enquanto profissional de saúde. O facto de a equipa ter profissionais com diferentes competências foi importante para trocar experiências e diferentes pontos de vista.

Cada elemento tinha tarefas atribuídas de forma a otimizar o trabalho e a gerir o tempo, sendo que cada um estava capacitado para desenvolver as tarefas de qualquer um dos seus colegas quando necessário. O facto de a responsabilidade estar distribuída por toda a equipa e não concentrada apenas numa pessoa, permite que cada colega possa cooperar com todo o grupo de trabalho respondendo às necessidades da farmácia. Sabendo que atendimento ao público se sobrepõe sempre a qualquer outra das tarefas que tenham a realizar.

O ambiente entre colegas era bom o que facilmente se transmitia para mim, estagiária, e facilitou-me muito a integração na equipa e todo o processo de aprendizagem.

3.1.2 Única estagiária durante o período de estágio

A Farmácia Marinho tem por norma aceitar apenas um estagiário de cada vez de forma a tornar o estágio o mais proveitoso possível a nível da aquisição de competência e experiência, assim tinham sempre alguém da equipa disponível para me apoiar enquanto estagiária. Desta forma, por ser a única estagiária evitei a repetição de tarefas e tempos mortos. Tudo isto permitiu-me mais rapidamente ganhar autonomia, aprender as funções de um FC e manter-me motivada.

Acredito, portanto, que ser a única estagiária na farmácia, me permitiu evoluir de uma forma que não seria tão eficiente, se estivessem mais colegas em estágio simultaneamente.

3.1.3. Acesso a informação e documentação científica

No dia-a-dia da FM existem questões que vão surgindo, e para que sejam rapidamente, esclarecidas, é importante que haja informação científica disponível.

A existência, na farmácia, das Boas Práticas de Farmácia (BPF), Resumo das características dos medicamentos (RCMs) e tabelas de apoio ao aconselhamento é importante e foi uma vantagem no meu estágio porque me permitiu ter acesso a diferentes fontes de informação e muitas vezes com maior rapidez.

Outra documentação a que tive acesso, e que foi importante para perceber que as farmácias estão em constante actualização, foram as circulares informativas do INFARMED e da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Estas abordam diferentes assuntos, entre eles a retirada de determinados lotes de medicamentos do mercado e nova legislação em vigor.

3.1.4. Contacto com as várias tarefas da farmácia

Durante o meu estágio tive oportunidade de passar por, praticamente, todas as áreas da farmácia. Comecei por estar na zona das encomendas, onde fiz receções, devoluções e arrumações das mesmas. Esta fase foi importante para me familiarizar com os nomes e apresentação dos medicamentos e para perceber o circuito do medicamento até à farmácia e dentro da própria farmácia. Também estive com a pessoa responsável pelo receituário para perceber como se organizam as receitas manuais, por organismo e por lote, as receitas digitais, através do software e como se faz a faturação da farmácia. Nesta fase comecei a ter contacto com os diferentes organismos de participação e a perceber também como se conferem as receitas manuais.

Com o passar do tempo comecei a acompanhar os profissionais da farmácia nos seus atendimentos de forma a perceber o funcionamento do software da farmácia, o Sifarma[®] e a aprender a abordar os utentes da farmácia nas diferentes situações. Acompanhei ainda os colegas a fazer os testes bioquímicos que são possíveis realizar nesta farmácia, como a medição do colesterol total e da glicemia, de modo a compreender o modo de funcionamento dos aparelhos utilizados.

Na fase final do estágio adquiri maior autonomia de trabalho e tive possibilidade de atender os utentes sozinha, sempre com supervisão. Desta forma, ganhei mais confiança no meu trabalho e nos conhecimentos adquiridos.

Apesar do farmacêutico estar presente ao longo do ciclo de vida de todo o medicamento, é na fase da dispensa que tem um papel de excelência. A capacidade de aconselhar o utente diferencia-nos relativamente a outros profissionais de saúde e leva à

fidelição do utente à farmácia. A dispensa de medicamentos foi sem dúvida a tarefa mais desafiante no meu estágio. Uma vez que cada utente tinha o seu perfil particular e era necessário conjugar o atendimento com o devido aconselhamento farmacêutico.

Para um estagiário a realização do atendimento completo é uma aprendizagem passo a passo que se vai ganhando com a prática ao balcão.

O facto de ter tido possibilidade de ir experimentando os diferentes trabalhos da farmácia foi importante porque me deu noções sobre o funcionamento interno e a gestão da farmácia.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Software Sifarma 2000®

Coloco o Sifarma® nos pontos fracos porque, apesar de ser um instrumento importantíssimo e uma mais-valia para qualquer farmacêutico, diminuindo grande parte dos erros e melhorando qualitativamente o nosso serviço, este programa possui duas versões uma antiga e uma mais recente que ainda tem muitas falhas.

São de igual forma utilizados na FM para realizar as tarefas correspondentes ao exercício da profissão, desde a parte do atendimento (criar ou abrir a ficha do utente na farmácia, vendas com ou sem participação), até à realização e receção de encomendas, consulta da informação científica do medicamento, verificação de validades e *stocks*, gestão das devoluções e créditos, consulta das vendas, entre outros.

Uma das falhas apontadas que interfere mais no atendimento é que parte da informação do programa novo não passa para o antigo e vice-versa, o que por vezes faz com que durante o atendimento tenhamos de trabalhar com os dois *softwares*. O atendimento torna-se mais demorado e confuso, favorecendo a ocorrência de erros, o que para os estagiários que se encontram num processo de adaptação faça com que isto se torne num ponto fraco.

Contudo, considero que a nova versão tem uma aparência mais semelhante à que estamos habituados e por isso torna-se mais intuitivo e mais fácil de utilizar. No entanto, há um longo percurso pela frente para aperfeiçoar este sistema.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Preparação individualizada da medicação

A preparação individualizada da medicação é cada vez mais popular como uma ferramenta de ajuda a doentes com um regime de polimedicação, particularmente nos casos idosos, de forma a aumentar a adesão à terapêutica, diminuindo a probabilidade de esquecimento associada. Os blisters mais utilizados possuem tipicamente quatro compartimentos por dia de medicação, são eles Pequeno-Almoço, Almoço, Jantar e Deitar, durante os 7 dias da semana. A utilização deste serviço tem inúmeras vantagens.

Este sistema leva à diminuição do número de medicamentos guardados em casa, diminuição do número de doses não tomadas ou tomadas incorretamente, diminui o stress do doente e/ou dos prestadores de cuidados de saúde, há um melhor controlo das doenças, uma melhor comunicação entre o médico prescriptor e o farmacêutico e também um aprimoramento do acesso à medicação oral do doente, facilitando uma revisão geral do tratamento, identificação de possíveis repetições de substâncias ativas e identificação de interações medicamentosas. Para o doente, a vantagem mais marcante é a capacidade de gerir melhor o horário da sua medicação, o que leva a uma maior adesão à terapêutica com menos doses não tomadas e menos confusão no geral.

Durante este estágio tive a oportunidade de preparar várias vezes medicação individualizada, tanto no espaço físico da farmácia, onde havia uma sala própria para este ato, como me deslocuei a lares de idosos e centros de dia para realizar esta prática. Fez com que eu conhecesse melhor as guias de tratamento, ajudou-me a familiarizar-me com o aspeto e formas da medicação para além da embalagem exterior e fez também com que eu mais facilmente associasse o princípio ativo ao nome comercial do medicamento. Para além de prestar um serviço extremamente útil ao utente, também para nós é uma mais-valia e uma aprendizagem constante.

3.3.2. Formações

Durante o meu estágio na Farmácia Marinho, tive a oportunidade de assistir a várias formações presenciais, *on-line*. Eram realizadas por delegados representantes das diversas marcas, tanto de cosmética, como de MNSRM, e como de suplementos alimentares.

As formações diferenciam-se em relação aos temas e à abordagem, sendo que algumas consistem na apresentação de novos produtos ou gamas e outras na apresentação de uma nova imagem, indicação ou dosagem de produtos que já existem no mercado.

Assisti a formações de MNSRM, de suplementação, e assisti ainda a apresentações de gamas das marcas cosméticas, de que é exemplo a Bioderma.

Considero estas formações importantes porque nos permitem adquirir informações específicas sobre os respetivos produtos, o que vai facilitar e melhorar o aconselhamento ao balcão, e para além disso, permite-nos manter atualizados em relação aos produtos que estão ou que serão introduzidos no mercado e novas indicações destes.

3.3.3. Receita Eletrónica

A receita eletrónica constituiu uma grande mudança na forma de prescrição de medicamentos, tendo entrado em vigor em 2015. A receita eletrónica surge como forma de facilitar o atendimento e ao mesmo tempo que torna mais eficaz a monitorização dos medicamentos. O processamento eletrónico diminui a probabilidade de ocorrência de erros, como enganos na comparticipação ou dispensa de receitas fora da validade, previne troca de medicamentos e reduz o gasto em papel.

Para aceder à receita eletrónica é necessário o número da receita e código de dispensa, e o código direito de opção, pelo que existem muitos casos de pessoas que trazem esses códigos numa mensagem de telemóvel, o que é muito mais prático, pois há uma eliminação total do papel. No entanto, a forma mais usual ainda passa por ser o formato papel.

Uma das grandes vantagens da receita eletrónica é os utentes levarem apenas os medicamentos que pretendem, podendo aviar os restantes num outro dia desde que a validade assim o permita. A guia de tratamento permite anotar quantas embalagens de um determinado medicamento ainda podem ser aviadas com aquela receita facilitando a gestão do próprio utente.

3.3.4. Receita Manual

As receitas manuais ainda são uma realidade na FM, devido à quantidade de consultórios médicos existentes nas redondezas, ao limite de prescrições que os médicos têm com as receitas eletrónicas e mesmo pelo baixo número de receitas que um médico pode prescrever.

O processamento de receitas de forma manual permitiu-me conhecer os vários campos da receita e saber quais os que são necessários verificar, compreender bem as exceções e os planos de comparticipação. O domínio das receitas manuais é de extrema importância, uma vez que ainda se verificam algumas falhas ao nível do sistema eletrónico.

3.4. Ameaças

3.4.1. Organização dos Medicamentos

Todo o interior da Farmácia Marinho se encontra extremamente organizado, tanto os lineares dos produtos, que estão expostos atrás e à frente do balcão, como as gavetas e as prateleiras onde são armazenados todos os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), OTC's, saquetas, ampolas, xaropes, soluções, pomadas, colutórios, ortopedia, medicamentos armazenados no frigorífico, entre outros.

A parte dos MSRM está essencialmente dividida entre os medicamentos de marca e (gavetas) os medicamentos genéricos (lineares), estes últimos encontram-se por ordem alfabética tendo em conta o princípio ativo enquanto os medicamentos de marca se encontram na mesma por ordem alfabética, mas tendo em conta o nome de marca.

Realço que no plano de estudos de MICEF, todos os fármacos são apresentados pela sua substância ativa, e conhecê-las, facilita o aconselhamento, permitindo-nos responder adequadamente às questões dos utentes.

Esta organização na parte dos medicamentos de marca, dificultou-me a associar o nome do princípio ativo com as respetivas marcas.

3.4.2. Medicamentos esgotados

Uma ameaça ao meu estágio foi a existência de produtos esgotados que muitas vezes resultavam na insatisfação por parte dos utentes. Apesar da Farmácia Marinho ter ótimas relações com os fornecedores, laboratórios e farmácias das redondezas, o que lhe permitia por vezes conseguir os produtos que já estavam esgotados ao nível dos armazenistas, muitas vezes existiam produtos esgotados em Portugal que não era possível obter.

3.4.3. Realidade prática vs Faculdade

Apesar do MICEF ser um curso bastante completo e de ter uma componente teórica forte e pertinente, existem algumas lacunas na preparação do aluno para o trabalho de farmácia comunitária. As disciplinas de farmacologia deveriam ter uma componente mais prática com casos reais das farmácias em que nós alunos tivéssemos, que indicar a posologia correta, bem como a forma de tomar, dando assim o devido aconselhamento. Devíamos também estar mais familiarizados com o sistema sifarma[®], a parte veterinária e a neonatologia.

Considero a reduzida prática em casos reais uma ameaça a qualquer estagiário, pois continua a existir dificuldade na adaptação desta realidade.

4. Casos Clínicos

Caso Clínico I

Um senhor com cerca de 50 anos dirige-se à farmácia e queixa-se de prurido e vermelhidão na pele na zona do pescoço, tórax e pálpebras, sendo estes sinais indicativos do desenvolvimento de eczema por crise alérgica. Questionei há quanto tempo é que a senhora se encontrava naquela situação e se conseguia identificar alguma causa para o problema. O senhor referiu que os sintomas duravam há uns 2 dias e possivelmente foi devido a alguma alergia alimentar.

Tendo em conta a informação apresentada, comecei por indicar o Cetix[®], um Anti-Alérgico oral cujo princípio ativo é o dicloridrato de cetirizina (a cetirizina é um anti-histamínico muito potente. Para além do efeito antagonista sobre os recetores H1 da histamina, têm sido observados outros dois mecanismos de ação: inibição de libertação da histamina e efeito inibitório sobre a migração dos eosinófilos).

Para a zona torácica afetada indiquei um creme apaziguante da gama Pruriced da marca Uriage[®] (para aplicar 2 vezes por dia em camada fina e espalhar suavemente) tem na sua composição uma combinação de ingredientes essenciais para o alívio dos sintomas do eczema e restabelecer o conforto cutâneo, entre eles: a água termal de Uriage e a Calamina (é o nome comum de óxido de zinco (98%) que é antipruriginoso, e associado a uma pequena proporção de óxido de ferro que é adstringente), outros dos ingredientes são a glicerina, uma substância humectante que se acumula na pele assegurando uma hidratação prolongada, ligando-se á água e retendo-a na barreira cutânea; lípidos, incluídos na formulação que integram a barreira cutânea, melhorando o aspeto da pele diminuindo o prurido. Este creme apresenta um fácil espalhamento, devido à sua textura fluida, para além de diminuir o prurido, proporciona um conforto duradouro.

Aconselhei também um produto específico para o tratamento de eczemas na zona palpebral, o DEXYANE MeD palpebral da marca DUCRAY[®] com uma aplicação de 1 a 2 vezes ao dia na zona da pálpebra até ao alívio do eczema, evitando o contacto com os olhos. A formulação do creme inclui as seguintes substâncias como a Hidroxizina (um Anti-histamínico derivado da piperazina, inibidor dos recetores H1 da histamina) e 51% de fase hidra-nutritiva (glicerina, manteiga de karité e triglicerídeos). Este produto acalma o

prurido, diminui as vermelhidões e irritações, restaura a barreira cutânea e limita a adesão bacteriana.

Recomendei-lhe ainda que a exposição solar devia ser evitada, e a higiene devia ser feita essencialmente por duche rápido e evitar uma temperatura elevada.

Caso Clínico 2

Um jovem com cerca de 25 anos, dirige-se à farmácia e queixa-se que está com diarreia e descreve um mal-estar na zona abdominal e enjoos, questionando-me o que lhe aconselho para ajudar a aliviar o desconforto.

Comecei por perguntar há quanto tempo se sentia assim, ao que me respondeu que foi desde o dia anterior à noite.

Indiquei que deveria fazer de imediato o Imodium® rapid (um comprimido no momento e sempre que tivesse alguma dejeção que voltasse a tomar um comprimido até um máximo de cinco comprimidos por dia). O Imodium® rapid tem na sua constituição o Cloridrato de loperamida (A loperamida liga-se ao receptor opiáceo da parede do intestino. Consequentemente, inibe a liberação de acetilcolina e prostaglandinas, reduzindo os movimentos peristálticos propulsivos e aumentando o tempo de trânsito intestinal), para além disto, é um comprimido orodispersível o que faz com que tenha uma biodisponibilidade mais rápida e um efeito quase imediato. Em associação indiquei-lhe que fizesse o Antimetil® ESTÔMAGO LEVE (dois comprimidos a cada toma até um máximo de quatro tomas diárias) é um comprimido de origem natural que potencia o alívio dos sintomas de enjoo e ajuda a normalizar a sua microbiota. A sua composição é á base de Gengibre, este tem uma ótima atividade para ajudá-lo a aliviar o desconforto digestivo transitório, sem causar efeitos adversos.

O jovem deve nos próximos dias recorrer a uma dieta alimentar e ingerir bastantes líquidos, deve ainda evitar alimentos ricos em fibras, picantes e café.

Caso Clínico 3

Uma senhora com cerca de 75 anos, dirige-se à farmácia porque anda cheia de tosse há 3 dias. Refere também irritação na garganta associada à tosse e por vezes sente o nariz entupido ou a pingar, mas o que realmente a incomodava era a garganta e a tosse.

Perguntei-lhe se tinha algum problema de saúde ou se já tomava alguma medicação, ao que me respondeu que tomava apenas Atorvastatina 20mg para controlar a hipercolesterolemia e Ramipril 10mg para a hipertensão arterial.

Perante esta situação, indiquei-lhe que fizesse o Levotuss[®] Xarope, 10ml de xarope três vezes ao dia, com intervalos de pelo menos 6 horas. O Levotuss[®] é um Antitússico usado no tratamento sintomático da tosse. A formulação do Levotuss[®] contém levodropropizina (uma nova molécula com uma forte atividade antitússica que inibe recetores do trato respiratório onde tem início o reflexo da tosse e está também associada a uma atividade anti-alérgica e antibroncospástica).

Para a dor de garganta indiquei-lhe umas pastilhas Strepfen[®] de Mel e Limão (dissolve-se uma pastilha lentamente na boca a cada 3 a 6 horas movendo-a sempre. E que nunca se ultrapassa 5 pastilhas diárias). Contém na sua formulação flurbiprofeno (é um anti-inflamatório não esteroide com ação anti-inflamatória e analgésica).

Para além destes procedimentos, aconselhei a senhora a gargarejar com uma solução salina quente, hidratar-se bem através da ingestão de água, caso seja possível deve fazer inalações de vapor de água e deve também recorrer à lavagem nasal com soro fisiológico sempre que possível.

Caso Clínico 4

Uma senhora com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia e queixa-se que começou a sentir as suas unhas muito frágeis, quebradiças, fracas e finas como papel, e que estavam constantemente a partir.

Pedi então à senhora que me mostrasse as suas unhas, e verifiquei que de facto se encontravam muito fragilizadas. Indiquei à utente que mantivesse as unhas curtas e que aplicasse o produto ISDIN SI-NAILS[®] (todos os dias nas unhas limpas, secas e sem verniz, o produto deve ser colocado em cada unha, devendo passar o pincel por toda a superfície da unha, de dentro para fora, e se possível também debaixo da unha), que é um fortalecedor de unhas em forma de caneta, de absorção imediata e sem cor e que promete resultados em quatorze dias. O produto ISDIN SI-NAILS[®] possui ácido hialurónico catiónico, que adere às unhas, e permite que estas mantenham a sua capacidade de hidratação durante mais tempo; óleo de *Pistacia lentiscus L.*, que estimula a síntese de queratina duras e de proteínas associadas à queratina, aumentando a espessura das unhas e fortalecendo-as, têm ainda silício orgânico, que penetra nas unhas e favorece o crescimento e a qualidade das unhas.

Aconselhei-a ainda que poderia iniciar a toma de um suplemento alimentar específico para ajudar na regeneração das suas unhas, especificamente o suplemento, CISTITONE FORTE® (indiquei-lhe que tomasse 1 cápsula, 2 vezes por dia, imediatamente após as principais refeições). O CISTITONE FORTE® apresenta na sua composição L-Cistina (estabiliza a estrutura terciária da queratina), L-Glutationa (exerce uma forte ação antioxidante, importante para a proteção das células do stress oxidativo), Cobre (Promove a produção de colágeno), zinco (contribui para a manutenção das unhas saudáveis, protege as células contra oxidações indesejáveis e estimula o processo de divisão celular), vitamina B5 e vitamina B6 (contribuem para a síntese de cisteína, recomendada no tratamento das unhas quebradiças).

Caso Clínico 5

Uma senhora na casa dos 30 anos, dirige-se à farmácia e descreve que na sua zona íntima tem sentido um odor desagradável a peixe, corrimento aguado e acinzentado ou esbranquiçado. Refere ainda que os sintomas pioram após relações sexuais ou durante a menstruação. Questionou-me então o que aconselho para ajudar a aliviar o desconforto.

Identifiquei, desta forma, uma situação de vaginose bacteriana e aconselhei que fizesse o Gyno-Canesbalance (colocar uma bisnaga por dia ao deitar, durante 7 dias), expliquei-lhe que este gel ajuda a regular o pH da vagina, tratando a vaginose bacteriana. O Gyno-canesbalance contém ingredientes como o ácido láctico, glicogénio, Propilenoglicol, Hidroxipropilmetilcelulose, Lactato de sódio, e água, que conferem ao produto um pH 3,8 que limita o crescimento das bactérias que estão a provocar a vaginose, elimina eficazmente o mau odor e o corrimento anormal e a auxilia a restabelecer a flora vaginal.

Para prevenir futuras situações deste género, aconselhei a utente a mudar com frequência os tampões ou pensos higiénicos, durante o período da menstruação, tal como nas idas à casa de banho, fazer a limpeza sempre da frente para trás. Aconselhei por último a utilização do Lactacyd® Suavizante, um produto de lavagem específico para a zona íntima. Fiz esta escolha para que a senhora utilizasse este produto como coadjuvante ao tratamento neste período de crise, é um produto com propriedades calmantes e suavizantes que aliviam o desconforto vaginal e restabelece suavemente o equilíbrio natural da zona íntima assim como a protege. Os produtos de limpeza corporal comuns para além de não terem o pH ajustado ao pH vaginal, podem conter componentes que irritam a zona íntima.

5. Considerações Finais

O estágio realizado na FM foi muito importante para entender a realidade da Farmácia comunitária atualmente. Foi uma experiência que me permitiu perceber a importância do papel do farmacêutico como agente de saúde, intervindo não só na saúde dos utentes da farmácia, mas também na saúde pública.

Ao longo destes meses de estágio consegui vivenciar o dia a dia do Farmacêutico no contexto da farmácia comunitária, percebendo que desempenha tarefas de grande importância e responsabilidade.

Atualmente, os utentes esperam dos farmacêuticos um atendimento rápido que lhes esclareça as dúvidas e lhes mostre as melhores soluções ao menor custo.

O farmacêutico desempenha um papel que vai muito além de aviar receitas e dispensar medicamentos e outros produtos de saúde. Desempenha um papel fundamental na sensibilização das pessoas para o bom uso dos medicamentos e para diversos problemas de saúde pública, como são exemplo as doenças cardiovasculares e a problemática da resistência aos antibióticos.

Esta experiência foi muito gratificante e enriquecedora, tanto a nível pessoal como técnico, uma vez que, me permitiu adquirir conhecimentos novos, consolidar conhecimentos já adquiridos e também me permitiu contactar com excelentes profissionais da área que sempre estiveram disponíveis para me ajudar e esclarecer qualquer dúvida.

O estágio fez-me perceber que o farmacêutico pode contribuir para um melhor serviço de saúde, no bem-estar dos seus utentes, e uma vez que é o profissional de saúde com quem, geralmente, as pessoas têm mais confiança e estão mais à vontade, expondo os seus problemas e queixas, esclarecendo-lhes as suas dúvidas.

Em suma, a realização do estágio é, sem dúvida, uma mais-valia no percurso de um estudante de MICE e deve ser vivido de forma a aproveitar ao máximo a aquisição de novos conhecimentos. Esta foi uma experiência muito enriquecedora!

6. Referências Bibliográficas

1. CETIX[®] MNSRM. [Consultado a 6 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.medinfar.pt/pt/produtos/alergias/cetix-mnsrm>
2. URIAGE[®] - **PRURICED - CRÈME APAISANTE**. [Consultado a 6 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.uriage.pt/produtos/pruriced-creme>
3. DUCRAY[®] - **DEXYANE MED Palpebral**. [Consultado a 6 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.ducray.com/pt-pt/dexyane-med/dexyane-med-palpebral>
4. IMODIUM[®] Rapid [Consultado a 7 de Julho de 2022]. Disponível em <https://www.diarreia.pt/produtos/tratamentos-para-a-diarreia/imodium-rapid>
5. TILMAN - **Antimetil[®] Estomago leve**. [Consultado a 7 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.tilman.be/produit/antimetil/>
6. STREPSILS[®] - **Streptfen[®] Mel e Limão**. [Consultado a 7 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.strepsils.pt/produtos/dor-de-garganta-e-garganta-inflamada/streptfen-mel-e-limao/>
7. LEVOTUSS[®]. [Consultado a 7 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.levotuss.it/bustine/>
8. ISDIN[®] - **Isdin Si-Nails[®] Fortalecedor de unhas**. [Consultado a 8 julho de 2022]. Disponível em <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/si-nails/fortalecedor-de-unhas>
9. CANTABRIA LABS - **Cistitone Forte[®]**. [Consultado a 8 julho de 2022]. Disponível em <https://www.cantabrialabs.pt/produtos/dermatologia/capilares/cistitone/cistitone-forte/>
10. BAYER[®] – **GYNO-Canesbalance[®]**. [Consultado a 8 julho de 2022]. Disponível em https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-intima-feminina/gyno-canesbalance?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_term=gyno%20canesbalance&utm_content=Gino-Canesbalance_Exact&utm_campaign=PT_PT_BrandProduto_Gyno-Canesten_Protect-the-Brand_Brand_Always-On_ALL_None_All&gclid=Cj0KCCQjw9ZGYBhCEARIsAEUXITWLqubvtvF6GsD6NskuMaGH0A67InpuPcBU-DBD_J4eUa4iUtnwxhAaAroqEALw_wcB
11. LACTACYD[®] – **Lactacyd[®] Pharma Suavizante**. [Consultado a 8 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-pharma-suavizante/>

Parte III

"Novas abordagens terapêuticas para infecções fúngicas invasivas"

Sob orientação da Professora Doutora Vânia Moreira Bimbo

Lista de Acrónimos

CIM – Concentração Inibitória Mínima

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica

ITU – Infecções do trato urinário

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

Resumo

A incidência de infecções fúngicas invasivas aumentou significativamente nas últimas décadas. Para combater esta ascensão, que tem provado ser um dos mais sérios problemas na saúde global, os estudos têm desenvolvido novos agentes antifúngicos, através da concepção de moléculas híbridas, a partir de uma série de derivados de azóis, com amplo espectro e eficácia. A maioria dos compostos exibiu atividades antifúngicas *in vitro* mais eficazes contra os fungos testados do que os antifúngicos presentes no mercado. Os estudos apontam que compostos derivados de triazol tendem a ser mais eficazes na Aspergilose, ao passo que, compostos derivados de tiazol tendem a ser mais eficazes na Candidíase.

Palavras-chave: Antifúngico; Tiazol; Triazol; Síntese; *Docking* molecular.

Abstract

The incidence of invasive fungal infections has increased significantly in recent decades. To combat this rise, which has proven to be one of the most serious problems in global health, studies have developed new antifungal agents, through the design of hybrid molecules, from a series of azole derivatives, with a wide spectrum and effectiveness. Most of the compounds exhibited *in vitro* antifungal activities more effective against the tested fungi than the antifungals present on the market. Studies show that triazole-derived compounds tend to be more effective in Aspergillosis, while thiazole-derived compounds tend to be more effective in Candidiasis.

Keywords: Antifungal; Thiazole; Triazole; Synthesis; Molecular docking.

I. Introdução

O reino dos fungos inclui pelo menos 6 milhões de espécies eucarióticas e é conhecido pelo seu profundo impacto na saúde, biodiversidade, ecologia, agricultura, manufatura e pesquisa biomédica em todo o mundo. Cerca de 625 espécies de fungos infetam vertebrados, 200 dos quais podem ser comensais humanos incluindo membros do nosso microbioma, ou estirpes patogénicas que causam doenças infecciosas. Esses organismos representam uma ameaça crescente à saúde humana com o aumento global da incidência de infeções fúngicas invasivas, o surgimento de alergias fúngicas e a evolução de resistência em fungos patogénicos a algumas ou todas as classes atuais de medicamentos antifúngicos (FISHER *et al.*, 2020).

Existem mais de cem mil tipos diferentes de fungos, alguns dos quais são muito agressivos e podem causar várias infeções. A maioria dos fungos tem uma "fase de crescimento" e uma "fase reprodutiva" e podem ser encontrados no meio ambiente – onde são prevalentes - ou mesmo em humanos, crescendo sobre ou dentro dos nossos corpos. Os fungos desempenham um papel vital como agentes causadores de infeção, que às vezes pode ser grave e fatal.

Nas últimas décadas, a incidência de infeções fúngicas, principalmente as mais graves, tem aumentado, apresentando um desafio global que a assistência médica frequentemente enfrenta. Nesse sentido, depois das bactérias, os fungos representam o segundo grupo microbiano de importância médica nas infeções hospitalares (ANVISA, 2004). Os fungos patogénicos mais comuns são a *Candida albicans* e espécies de *Aspergillus*. No entanto, outros fungos, incluindo *Trichosporo nasahii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia anomala*, *Dipodascus apitatus* e *Rhizopus microsporus*, têm sido associados a infeções hospitalares com elevada taxa de mortalidade nos últimos anos (ROEMER e KRYSAN, 2014).

Alguns fungos humanos usam a queratina da nossa pele como nutriente. São os chamados "dermatófitos", que significa literalmente "crescer na pele". Mas existem outros fungos que precisam de açúcar ou gordura, as chamadas "leveduras", onde existem vários tipos. As mais conhecidas são *Candida* e *Pityrosporum* e são a base de infeções da pele e mucosas. Dos milhares de fungos ambientais, parte deles são inalados nos pulmões, e apenas alguns causam infeções leves e que raramente se espalham para outras partes do corpo.

Muitos fungos são oportunistas e geralmente não patogénicos, exceto no hospedeiro imunodeprimido. As causas de imunossupressão incluem a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), diabetes *mellitus*, linfomas, leucemia, outras doenças hematológicas, queimaduras e tratamento com corticosteróides, imunossupressores ou antimetabolitos.

Pacientes que passam muitos dias na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) podem estar em risco devido a procedimentos médicos, doenças não especificadas e/ou desnutrição. As principais infecções fúngicas incluem candidíase (*Candida*), aspergilose (*Aspergillus fumigatus*), fusariose (*Fusarium* spp.), pneumocistose (*P. jirovecii*) e histoplasmose (*H. capsulatum*). As micoses sistêmicas, que afetam gravemente os pacientes imunocomprometidos, geralmente apresentam sintomas agudos como pneumonia de progressão rápida, micose ou sinais de disseminação extrapulmonar.

Algumas pessoas são mais propensas a desenvolver essas infecções porque possuem certas características que as tornam suscetíveis ou porque estão expostas a vários fatores de risco. A imunossupressão, seja permanente ou transitória, é uma condição que contribui significativamente para o aparecimento e desenvolvimento de infecções oportunistas. Doenças como SIDA, vários tipos de cancro, diabetes *mellitus* enfraquecem o sistema imunológico e promovem o desenvolvimento de micoses oportunistas. Os avanços dos dispositivos médicos têm contribuído para o controlo e, em alguns casos, tratamento de doenças subjacentes (KÖHLER *et al.*, 2017). No entanto, podem contribuir para o desenvolvimento e progressão de infecções fúngicas, o que pode contribuir para um mau prognóstico.

Embora as infecções fúngicas nosocomiais afetem principalmente indivíduos imunocomprometidos, há um aumento notável no número de pacientes que não apresentam o perfil clássico de neutropenia e imunossupressão grave. Um exemplo de pacientes que podem não ter inicialmente esse perfil, são os internados na UCI. Os indivíduos, embora não imunocomprometidos, são suscetíveis a outras condições predisponentes, como procedimentos invasivos, incluindo cirurgias de longa duração, uso de equipamentos médicos como cateteres, e válvulas artificiais. Sendo assim, ao longo do tempo, os fungos podem causar infecções a partir de uma variedade de condições (STRICKLAND *et al.*, 2021).

Portanto, a capacidade dos fungos de se fixar, infetar e causar doenças é referida como potencial virulência e patogenicidade. Os fatores de virulência desses microrganismos são determinados geneticamente, mas são expressos em condições ambientalmente favoráveis. O primeiro evento na patogénese dessas infecções é a adesão de fungos às células do tecido hospedeiro. Os fungos usam a adesão como o primeiro passo na invasão tecidual. Alguns fungos também podem formar agregados unicelulares, criando estruturas multicelulares robustas em substratos como sondas, cateteres e outros dispositivos médicos. Esses agregados são conhecidos como biofilmes, que ocorrem em resposta a uma variedade de condições, incluindo alta densidade celular, deficiências de nutrientes e impacto físico ambiental.

Os biofilmes são a forma mais comum de crescimento microbiano na natureza e são cruciais para o desenvolvimento de infecções fúngicas. As infecções por *Candida* estão relacionadas principalmente com a formação dessas estruturas na superfície dos dispositivos médicos terapêuticos. As células que compõem o biofilme possuem propriedades fenotípicas diferentes daquelas em suspensão (células planctónicas), como uma maior resistência antifúngica e resistência imune do hospedeiro (ENOCH *et al.*, 2017).

Além disso, a importância dos medicamentos antifúngicos na prática da medicina moderna aumentou significativamente nos últimos 30 anos. Como a grande maioria das infecções fúngicas com risco de vida afeta pessoas com função imunológica alterada, o aumento da incidência de infecções fúngicas invasivas pode estar correlacionado com uma expansão no número de pessoas que vivem com condições ou tratamentos que afetam a função imunológica. Duas das classes de antifúngicos (azóis e polienos) em uso atual foram introduzidas na clínica em 1980. (BUTTS e KRYSAN 2012).

Mesmo com as terapias mais recentes, os resultados clínicos da maioria das infecções fúngicas invasivas estão longe de ser os ideais. De facto, estão a surgir infecções causadas por espécies de fungos para as quais não há terapia médica eficaz, assim como estirpes de organismos mais comuns, como *Candida albicans* e *Candida glabrata*, que são resistentes aos medicamentos atualmente usados. Portanto, parece bastante claro que o ritmo de desenvolvimento de fármacos antifúngicos não acompanhou as necessidades clínicas (ROEMER e KRYSAN, 2014).

Tendo em vista os danos causados pelos fungos a vários pacientes, a identificação e a caracterização desses microrganismos é importante para subsidiar a adoção de medidas preventivas e terapêuticas adequadas na gestão clínica desses pacientes para evitar a deterioração da sua saúde geral. Portanto, este trabalho propõe-se a expor as novas abordagens terapêuticas para infecções fúngicas invasivas.

2. Objetivos

A batalha contra a resistência antifúngica compeliu os investigadores a procurarem novos fármacos antifúngicos, que se mostrem eficazes contra fungos patogénicos. Os dados de atividade antifúngica de 1,3,4-triazoles (Ding, 2020; Karaca Gençer *et al.*, 2017) e 1,3,4-oxadiazoles (Karaca Gençer *et al.*, 2017; Yurттаş & Cantřrk, 2018) têm encorajado os investigadores a combinar os referidos farmacóforos para obter uma nova série de agentes antifúngicos. Assim, neste estudo, analisaram-se os artigos produzidos acerca da temática, nos últimos 5 anos, incluindo o desenho, síntese e atividade antifúngica de algumas novas moléculas

híbridas que têm vindo a ser desenvolvidas recentemente, na tentativa de se compreender as novas abordagens terapêuticas disponíveis. Por forma a sistematizar o conhecimento produzido na área apresentam-se de seguida as classes de compostos que têm sido alvo de interesse e investigação: tiazóis, triazóis e oxidazóis.

O presente trabalho teve como principais objetivos:

- Descrever as duas infeções fúngicas mais comuns e as suas origens, ou seja, a Candidíase proveniente de infeção por *Candida* e a Aspergilose proveniente de infeção por *Aspergillus fumigatus*;
- Descrever os novos compostos derivados de azóis que têm sido produzidos;
- Analisar a eficácia dos novos compostos híbridos que têm sido produzidos.

3. Candidíase

De entre as centenas de espécies descritas, a levedura do género *Candida* é a mais comum para infeção hospitalar e representa um desafio para a sobrevivência de pacientes com doenças graves e em pós-operatório. Hospitais de vários continentes com um sistema de monitorização operacional relataram *Candida* como o sexto agente patogénico nosocomial e a quarta causa mais comum de infeções sanguíneas adquiridas em hospitais (CHOWDHARY *et al.*, 2017), por exemplo.

A manifestação clínica mais comum da candidíase nosocomial é a febre. A candidíase pode ser definida como a presença de duas ou mais culturas positivas para a mesma espécie de *Candida*, de amostras diferentes, colhidas 72 horas após a admissão. A infeção invasiva por *Candida* também pode ser considerada quando há isolamento de *Candida* num local normalmente estéril associado a pelo menos outro sinal de infeção. A sensibilidade da hemocultura à *Candida* é baixa. Além disso, se houver uma infeção bacteriana concomitante, pode reduzir a possibilidade de identificação de *Candida* (CHOWDHARY *et al.*, 2017).

Menos de 20 espécies de *Candida* das aproximadamente 200 espécies encontradas em todo o mundo estão envolvidas em infeções, sendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* as mais comuns nessas condições clínicas.

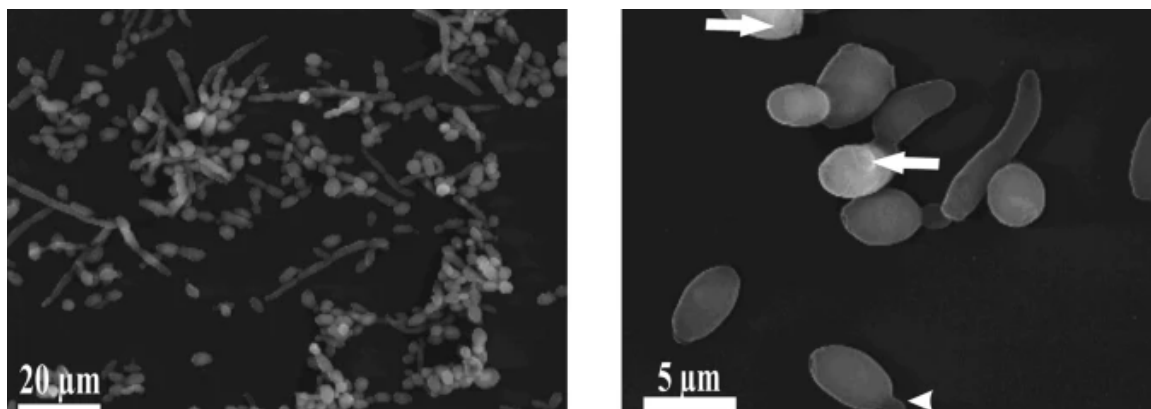


Figura 1 – Imagens de Microscopia Eletrônica de Varrimento de células de *Candida albicans*, a espécie mais comum. (Fonte: Grela et al., 2019)

A candidíase refere-se então a um espectro clínico extremamente diverso, desde infecções superficiais até infecções generalizadas, que podem invadir qualquer órgão ou sistema em humanos (COLOMBO e GUIMARÃES, 2003; BEDOUT e GOMEZ, 2010).

Diferentes tipos de *Candida* fazem parte da microflora do corpo humano e são encontrados nas mucosas, sistema digestivo, sistema urinário, sistema reprodutor, pele e unhas. A colonização da pele e unhas é transitória e predominam *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*. Na mucosa oral, a prevalência de espécies de *Candida* varia entre 2% e 37% na população saudável e entre 13% e 76% na população hospitalizada (COLOMBO e GUIMARÃES, 2003; BEDOUT E GOMEZ, 2010).

Leveduras de *Candida*, particularmente *C. albicans*, são agentes patogênicos oportunistas comumente isolados das membranas mucosas e superfícies epidérmicas de indivíduos saudáveis. Adaptam-se muito bem ao corpo humano e geralmente colonizam-no sem apresentar nenhum sintoma de doença. Eles vivem nas membranas mucosas de todas as pessoas durante ou logo após o nascimento. O equilíbrio da relação fungo-hospedeiro, sob a influência de fatores que modificam os mecanismos de defesa do hospedeiro ou rompem as suas barreiras anatômicas, pode transformar-se numa relação parasitária à medida que a infecção progride. Essas infecções fúngicas variam desde alterações superficiais em indivíduos imunocompetentes até infecções disseminadas em indivíduos neutropênicos (ÁLVARES et al., 2007).

Devido à natureza oportunista da levedura *Candida*, a maioria dos casos de candidíase, especialmente a candidemia, são adquiridas endogenamente, ou seja, através da deslocação da levedura pelo trato gastrointestinal, local do corpo onde até 70% das espécies de *Candida* colonizam a população normal. Portanto, qualquer fator que cause desequilíbrio na microflora

ou danifique a mucosa gastrointestinal pode ser um fator que facilite a deslocação dessa levedura para os capilares mesentéricos (ROSATI *et al.*, 2020).

Fatores que aumentam a colonização intestinal de *Candida* (uso de antibióticos, obstrução intestinal) ou condicionantes de atrofia ou lesão da mucosa intestinal (jejum prolongado, nutrição parenteral total, hipotensão, quimioterapia) podem agravar o fenômeno de deslocação no trato gastrointestinal (COLOMBO e GUIMARÃES 2003; PASERO *et al.*, 2010). O tipo de *Candida* destaca-se entre os fatores etiológicos mais importantes para infecções em hospitais, principalmente em setores críticos como a UCI. Dos fungos que causam infecções invasivas, as espécies de *Candida* são as mais comuns e estão associadas a alta taxa de mortalidade, de 10% a 49%. Por outro lado, a infecção por *Candida* no sangue, está associada a uma mortalidade total em torno de 40% a 60% e a um internamento hospitalar maior do que 30 dias. Vários estudos identificaram *Candida* como o quarto ou quinto microrganismo mais frequentemente isolado em hemoculturas (YANG, 2003; MORETTI, 2007; MIMICA *et al.*, 2009; GIOLO e SVIDZINSKI, 2010).

Os principais fatores associados ao desenvolvimento da infecção por *Candida* no ambiente hospitalar são: uso de cateteres venosos, antibióticos e antifúngicos, ventilação mecânica e nutrição parenteral, transplantes, ataque do vírus da imunodeficiência humana (HIV), neutropenia e permanência na unidade de terapia intensiva (MONDELLI *et al.*, 2012). Vários fatores de risco específicos da espécie para infecção têm sido associados a outras espécies além da *C. albicans*, *C. parapsilosis* está associada à aplicação de equipamentos médicos em recém-nascidos. *C. Krusei* está associada ao uso profilático de azóis e *C. tropicalis* está associada a neutropenia e transplante de medula óssea. *C. glabrata* tem sido associada à profilaxia com azol, cirurgias e cateteres urinários ou vasculares. (KREMERY e BARNES, 2002; KOJIC e DAROUICHE, 2004).

Chang *et al.* (2008) relatam que a incidência de candidemia, que é uma infecção de difícil diagnóstico e muitas vezes resistente ao tratamento, tem aumentado em pacientes internados. A *Candida* é geralmente sensível a antifúngicos sistêmicos, mas têm sido relatados casos de resistência adquirida aos azóis em pacientes que foram expostos a esses medicamentos durante muito tempo (COLOMBO e GUIMARÃES, 2003; MACIEL e CANDIDO, 2010).

O diagnóstico da candidíase e principalmente da candidemia é um grande desafio para as equipes médicas, uma vez que os sintomas e a anamnese do paciente não são específicos. Febre e leucocitose são as principais indicações para a presença de levedura *Candida* no sangue, mas um pequeno número de pacientes apresenta esses sintomas, o que também pode indicar bacteremia. Neste contexto, o diagnóstico laboratorial tem sido reconhecido como uma

importante ferramenta de apoio à detecção de candidemia, que inclui o exame direto da amostra de sangue e a hemocultura, por meio da utilização de métodos clássicos para isolamento e identificação de espécies de agentes infecciosos *Candida*. (GUZMÁN, 2004); GIOLO e SVIDZINSKI, 2010).

A visualização microscópica de estruturas de levedura características na amostra de sangue recém-examinada ou corada microscopicamente por si só confirma a infecção fúngica hematogénica. A obtenção do isolado na cultura, posteriormente identificado ao nível da espécie através do exame das propriedades macro e micromorfológicas, bioquímicas e fisiológicas, indica a etiologia da infecção. Giolo e Svidzinski (2010) e Eggimann *et al.*, (2011) ressaltam que a detecção de leveduras pelo exame microscópico direto da amostra de sangue e na hemocultura são técnicas de baixa sensibilidade, que levam ao diagnóstico tardio ou ao falso-negativo.

A partir da década de 1990, os meios de cultura cromogénicos passaram a auxiliar na triagem de leveduras patogénicas, diferenciando as colónias de acordo com a cor produzida. Esta ferramenta também pode ser usada para fornecer um relatório preliminar rápido ao médico assistente, o que possibilita uma intervenção terapêutica imediata, mas tem a desvantagem de detetar um número muito pequeno de espécies de *Candida*. Sistemas automatizados e semi-automatizados, assim como técnicas moleculares e métodos sorológicos para identificação de leveduras de interesse médico são uma opção atraente para o diagnóstico rápido e preciso de um número razoável de espécies dessas leveduras, mas enfrentam a realidade de não competir com as clássicas metodologias de custos e tradição de uso (GUZMÁN, 2004; GIOLO e SVIDZINSKI, 2010; EGGIMANN *et al.*, 2011).

O tratamento da candidíase, especialmente candidemia, é outro problema que o tratamento médico enfrenta. Segundo Motta *et al.* (2010), a resistência inerente ou adquirida a fungicidas é um fenómeno cada vez mais observado, havendo estudos que relacionam o uso de antifúngicos azólicos utilizados de forma profilática e empírica à resistência de *C. krusei* e *C. glabrata*.

Eggimann *et al.* (2011) concluem que ainda é um desafio identificar pacientes que podem beneficiar da terapia antifúngica empírica, mas é importante evitar o uso generalizado dessa estratégia em pacientes críticos. Os autores sugerem que a monitorização da dinâmica da colonização por *Candida* juntamente com a avaliação dos fatores de risco pode ser útil na identificação de pacientes de UCI com alto risco de desenvolver candidíase invasiva que beneficiarão efetivamente da profilaxia antifúngica.

Segundo Colombo e Guimarães (2003), *C. albicans* foi o mais isolado da fungemia até 1990. Após esse período, observou-se um aumento na proporção de outras espécies para

além de *C. albicans*. Isso deve-se, de facto, à pressão seletiva exercida pelo uso profilático do fluconazol em pacientes com alto risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas, embora se deva ressaltar que as causas dessa inversão no padrão de distribuição desta espécie ainda não foram totalmente compreendidas e explicadas, e também pode estar fortemente relacionado com o potencial de virulência desses microrganismos (TAMURA *et al.*, 2007; TALARMIN *et al.*, 2009).

A candidíase do trato urinário é uma condição clínica com prognóstico inicialmente leve, mas pode contribuir significativamente para o agravamento do quadro em pacientes de UTI, principalmente aqueles com imunossupressão. Oliveira *et al.* (2001) estudou uma infecção urinária por *Candida* num hospital da cidade de São Paulo. *C. tropicalis* foi isolado em 53% e *C. albicans* em 36% dos casos. As principais doenças associadas às Infecções do trato urinário (ITU) foram neuropatia, cardiopatia, cancro, trauma e diabetes, diagnosticadas em 25% dos pacientes. Os principais fatores predisponentes para candidíase foram: tratamento prévio com antibióticos, cateteres urinários estacionários, cirurgia nos últimos 60 dias, insuficiência renal, infecção bacteriana concomitante e uso de corticosteróides ou imunossupressores. A mortalidade total atingiu 40% dentro de dois meses após a detecção da candidíase.

Carvalho *et al.* (2001) analisaram fatores de risco para infecção fúngica no trato urogenital num grupo de 68 pacientes hospitalizados, a maioria internada na UCI. Os fatores predisponentes para a infecção foram a presença de doenças primárias (defeitos congênitos do trato urinário, diabetes *mellitus*, nefrolitíase, hiperplasia benigna da próstata), uso de corticosteróides, antibióticos e cateteres uretrais. O fungo mais comum isolado das amostras de urina foi *C. albicans*.

Aspergilose

A aspergilose é uma doença infecciosa oportunista que ocorre quando o fungo filamentoso do género *Aspergillus* entra no corpo humano através da inalação de esporos de indivíduos com imunidade reduzida. A aspergilose é causada por um fungo filamentoso e saprofítico, do género *Aspergillus*, com destaque para a espécie patogénica *Aspergillus fumigatus*, responsável pelo aparecimento de cerca de 90% dos casos. Outras espécies, como *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* e *A. ustus*, causam a doença, mas com menos frequência. Este fungo é encontrado em material orgânico em decomposição disperso no meio ambiente (MESQUITA-ROCHA *et al.*, 2019).

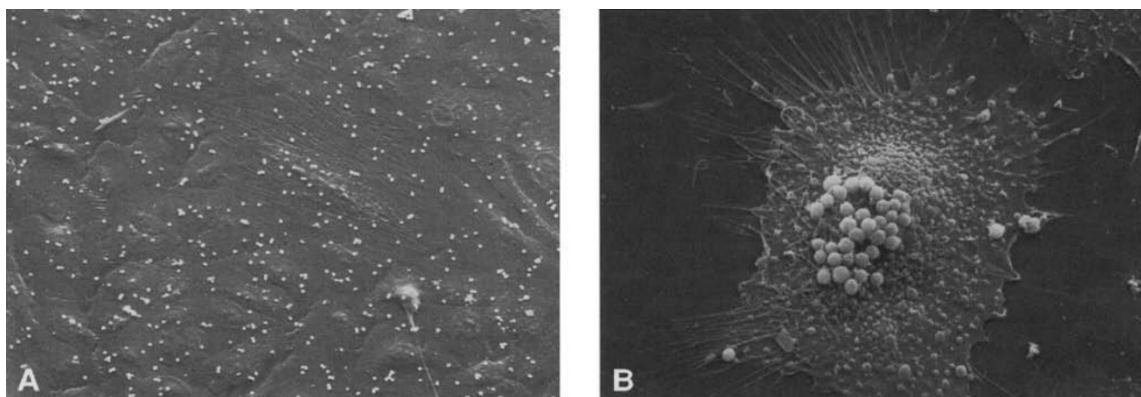


Figura 2 – Imagens de Microscopia Eletrônica de Varrimento de *Aspergillus fumigatus*, a espécie mais comum. A(X250), B (X1000). (Fonte: DeHart et al., 1997)

Não há transmissão interpessoal de fungos *Aspergillus*, nem de animais para humanos. No entanto, os indivíduos correm o risco de inalar propágulos infecciosos, espalhados por todo o solo. O principal ponto de partida para o fungo no corpo é a via de inalação. O órgão mais afetado é o pulmão, de onde o fungo pode espalhar-se para o sangue (MESQUITA-ROCHA et al., 2019).

O ambiente hospitalar está ligado à transmissão da doença em indivíduos imunocomprometidos, podendo inclusive causar a morte. Essa transmissão ocorre pela inalação de esporos de fungos presentes no sistema de ventilação contaminado, uso de chuveiros, contato direto com roupas ou objetos contaminados e ar contaminado por obras ou reformas no ambiente hospitalar (MESQUITA-ROCHA et al., 2019).

Os sintomas mais comuns da aspergilose são tosse persistente com muco ou sangue, dificuldade para respirar, dor no peito, febre acima de 38°C e perda de peso. As formas clínicas da aspergilose dependem do estado imunológico do indivíduo e são classificadas em: a) forma broncopulmonar alérgica: mais comum em pessoas com fibrose cística ou asma; b) Aspergiloma: presença de uma massa fúngica nos pulmões, também chamada de "bola de cogumelo", em pessoas com doença pulmonar prévia, como tuberculose; c) forma necrosante crônica: também chamada de "semi-invasiva", representa um processo infeccioso destrutivo nos pulmões de pessoas que sofrem de doenças pulmonares como tuberculose, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou sarcoidose; d) forma invasiva: Afeta pessoas com sistema imunológico enfraquecido, por ex. que estejam em quimioterapia para cancro ou que estejam a usar altas doses de corticosteróides. Nesses casos, o fungo espalha-se pelo sangue e atinge vários órgãos como rins, cérebro, fígado e coração (DEBERALDINI et al., 2021).

A escolha terapêutica depende da forma clínica que o sujeito apresenta ao serviço de saúde e da disponibilidade do medicamento. Os antifúngicos indicados para o tratamento da aspergilose são: itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina ou anfotericina B.

O complexo lipídico de anfotericina B e itraconazol são antifúngicos disponíveis no sistema estratégico de armazenamento e controlo. Esses antifúngicos são distribuídos ao preencher formulários de solicitação de antifúngicos com antifúngicos para micoses sistémicas endémicas oportunistas como aspergilose e evidência de infeção fúngica ativa (diagnóstico laboratorial recente) e resultados sorológicos para HIV (DEBERALDINI *et al.*, 2021).

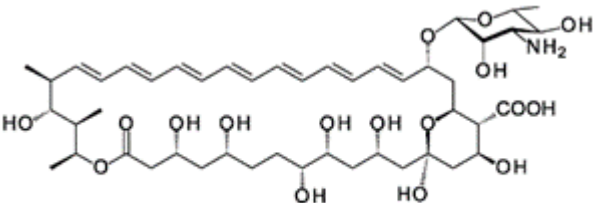
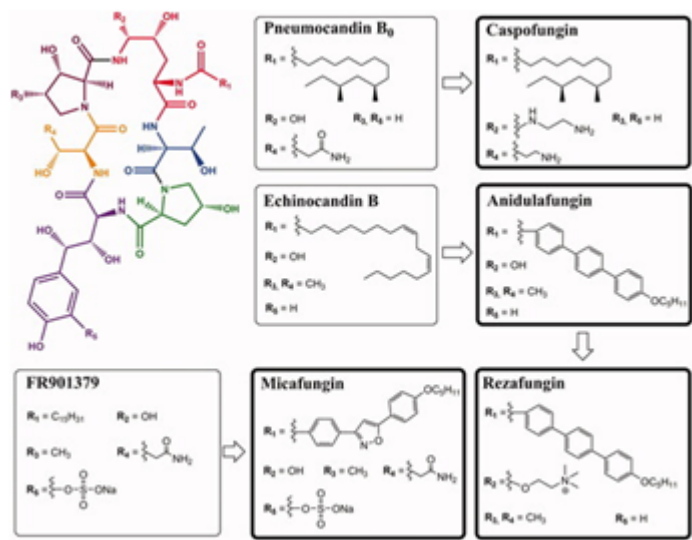
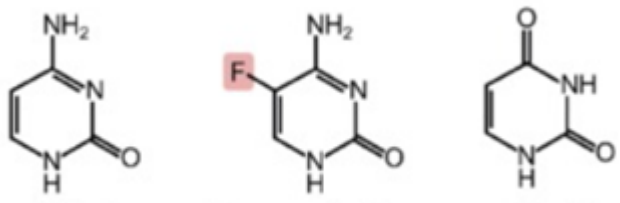
O tratamento terapêutico da aspergilose deve incluir, para além do uso de antifúngicos, o uso de medidas que melhorem o estado geral do paciente, o tratamento de comorbidades infecciosas ou não infecciosas, a aplicação de critérios de tratamento e acompanhamento pós-operatório terapêutico.

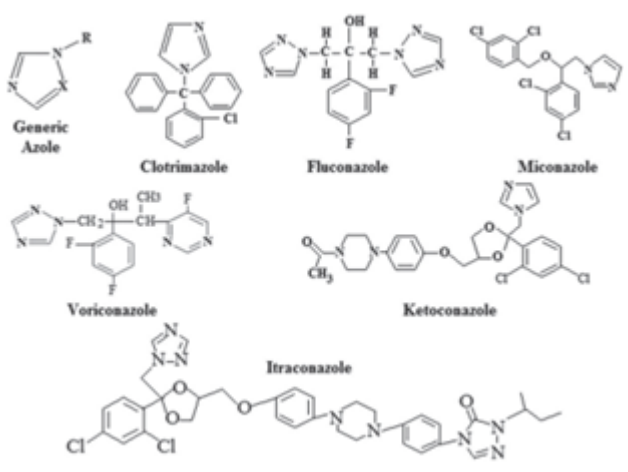
4. Antifúngicos e a sua resistência

Durante as últimas décadas, a crescente morbilidade aliada ao aparecimento de resistência a medicamentos em infeções fúngicas com risco de vida, acabou por se tornar um importante problema de saúde global, especialmente entre populações com doenças autoimunes, cancro, transplantes de órgãos ou VIH (Wu *et al.*, 2018). Assim, infeções fúngicas invasivas têm aumentado exponencialmente, figurando como uma séria ameaça à saúde humana (Groll, & Lumb, 2012). Geralmente, os principais agentes patogénicos nas infeções fúngicas sistémicas são a *Candida albicans* (*C. alb.*), *Cryptococcus neoformans* (*C. neo.*) e *Aspergillus fumigatus* (*A. fum.*) (Hagen *et al.*, 2017).

Os agentes antifúngicos terapêuticos disponíveis para o tratamento das infeções fúngicas invasivas podem ser distribuídos em quatro classes: polienos (por exemplo, anfotericina B), equinocandinas (por exemplo, caspofungina e micafungina), análogos de nucleosídeos (por exemplo, 5-fluorocitosina) e azólicos (por exemplo, fluconazol e itraconazol) (Ding, *et al.*, 2020), ilustradas as respetivas estruturas químicas na tabela I. Destes agentes antifúngicos, destacamos os azólicos que exercem atividade por inibição da lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51), a enzima chave na biossíntese de esterol de fungos (Aoyama, Yoshida, & Sato, 1984).

Tabela 1 – Classes de agentes antifúngicos existentes.

Classes	Estrutura química
Polienos	 <p style="text-align: center;">Amphotericin B</p> <p>Fonte: Caffrey, P., Hogan, M., & Song, Y. (2022). New glycosylated polyene macrolides: refining the ore from genome mining. <i>Antibiotics</i>, 11(3), 334.</p>
Equinocandinas	 <p>Fonte: Szymański, M., Chmielewska, S., Czyżewska, U., Malinowska, M., & Tylicki, A. (2022). Echinocandins—structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. <i>Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry</i>, 37(1), 876-894.</p>
Nucleosídeos e análogos	 <p style="text-align: center;">Cytosine Fluorocytosine Uracil</p> <p>Fonte: Thomson, J. M., & Lamont, I. L. (2019). Nucleoside analogues as antibacterial agents. <i>Frontiers in microbiology</i>, 10, 952.</p>

Classes	Estrutura química
Azóis	 <p>Fonte: Martínez-Matías, N., & Rodríguez-Medina, J. R. (2018). Fundamental concepts of azole compounds and triazole antifungals: A beginner's review. <i>Puerto Rico Health Sciences Journal</i>, 37(3).</p>

Conseqüentemente, a CYP51 tem sido considerado um alvo para *docking* molecular e amplamente aplicado no *design* racional de compostos antifúngicos (Xie *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2015). Importa ainda referir que, a maioria dos compostos azólicos, tais como o fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol são oralmente ativos, demonstrando serem eficazes contra um largo espectro de leveduras e fungos filamentosos (Xie *et al.*, 2017). Devido ao seu espectro antifúngico mais amplo, maior eficácia e menor toxicidade, bem como à sua alta biodisponibilidade oral, os fármacos azólicos têm sido utilizados como agentes antifúngicos de primeira linha (Pappas *et al.*, 2016).

Nos últimos anos assistimos a um número crescente de aspergilose invasiva entre pacientes imunodeprimidos, o que tem levado a uma disfagia progressiva nos mesmos e, até mesmo, à implementação de doença severa. Estima-se que, três milhões de pessoas sofrem de aspergilose e 450 mil morrem por ano em todo o mundo. Após o primeiro isolamento de *Aspergillus fumigatus* resistente a azóis em 1989, a resistência ao itraconazol e a resistência cruzada a outros azólicos tem-se tornado uma das principais preocupações clínicas para o controle da aspergilose (Denning & Bowyer, 2013). Concomitantemente, verifica-se que, este patógeno é intrinsecamente resistente ao fluconazol, que é o azol mais utilizado na clínica. Paralelamente, o tratamento de infecções fúngicas é muito limitado, comparativamente às infecções bacterianas, uma vez que apresenta um número muito mais limitado de drogas disponíveis. Isto deve-se à natureza da célula fúngica que, como organismos eucarióticos, contêm poucos alvos de drogas não partilhados com hospedeiros humanos (Lino, 2018).

Por fim, a resistência a medicamentos, o estreito espectro de atuação, a reduzida biodisponibilidade nos tecidos-alvo e toxicidade afetam a eficácia dos agentes antifúngicos e limitam as opções terapêuticas. Todas estas considerações têm implicações importantes para o desenvolvimento de agentes antifúngicos novos, eficazes, de amplo espectro e de baixa toxicidade (Yurttaş, & Cantürk, 2018).

A Organização Mundial de Saúde salienta o aumento da resistência microbiana na nossa sociedade, reforçando a importância crescente de combater a mesma, nesta que se tornou a maior batalha da saúde global (WHO, 2019).

Assim, urge o desenvolvimento de novos azóis antifúngicos que se mostrem eficazes contra fungos patogênicos, a fim de combatermos estas doenças fúngicas invasivas (Ding *et al.*, 2020).

5. Novas moléculas para a terapia de infecções fúngicas

5.1. Derivados de Tiazóis

Os derivados de tiazol compõem uma classe de moléculas, que apresentam um amplo espectro de atividade biológica, envolvendo propriedades antifúngicas (Farghaly, Abdallah, Khedr, & Mahmoud, 2017; de Santana, *et al.*, 2018). Os azóis e os seus derivados são uma classe de compostos muito importantes que possuem diversas atividades biológicas, incluindo atividade antimicrobiana, antifúngica, antibacteriana, anticonvulsivante, anticancerígena, hipoglicemiante, antitubercular e anti-inflamatória (Ahmad, Khan, Baig, Imran, & Gupta, 2018; Gulab, *et al.*, 2018; Zhang, Gan, Wang, & Zhou, 2017).

Nos últimos anos, a síntese desses compostos heterocíclicos tem recebido considerável atenção. O anel tiazol é um dos compostos heterocíclicos mais importantes usados na produção de uma ampla gama de produtos farmacêuticos. Uma vez que, uma das estratégias para evitar o aparecimento de resistência antifúngica é o tratamento da infecção fúngica com o agente antifúngico apropriado, quando o agente etiológico é conhecido, novos agentes antifúngicos que inibam seletivamente uma única espécie fúngica são imprescindíveis para fazer face a esta nova era da resistência fúngica que estamos a enfrentar (Ouf, Gomha, Eweis, Ouf, & Sharawy, 2018).

Desta forma, a literatura diz-nos que vale a pena estudar as propriedades interessantes dos derivados tiazólicos em relação às diversas alterações nas estruturas dos compostos que eles incorporaram para a síntese de alguns novos fármacos menos tóxicos e mais eficazes (Ouf, Taleb, Tharwat, & Geweely, 2013). Uma vez que, esses compostos são promissores,

este estudo, reportam-se mais detalhes acerca das diversas investigações que se têm debruçado sobre a produção de novos derivados.

Num estudo realizado no ano de 2018, os derivados de hidrazina-tiazol 13-15 (Figura 3) foram sintetizados usando um método clássico descrito por Maccioni et al (2002). As cetonas 16a e 17a foram preparadas por condensação aldólica cruzada entre a cetona e o aldeído. A reação de cetonas ou aldeídos com tiossemicarbazida, sob condições ácidas, deu as tiossemicarbazonas correspondentes 16b-22b, que foram ciclizadas com α -bromoacetofenona para produzir os compostos 1 a 15 (Figura 4). Todas as hidrazina-tiazóis e as tiossemicarbazonas 16b, 18b e 21b foram testados para atividade antifúngica *in vitro* contra sete espécies de fungos clinicamente importantes, nomeadamente *Candida albicans* (Lino et al, 2018).

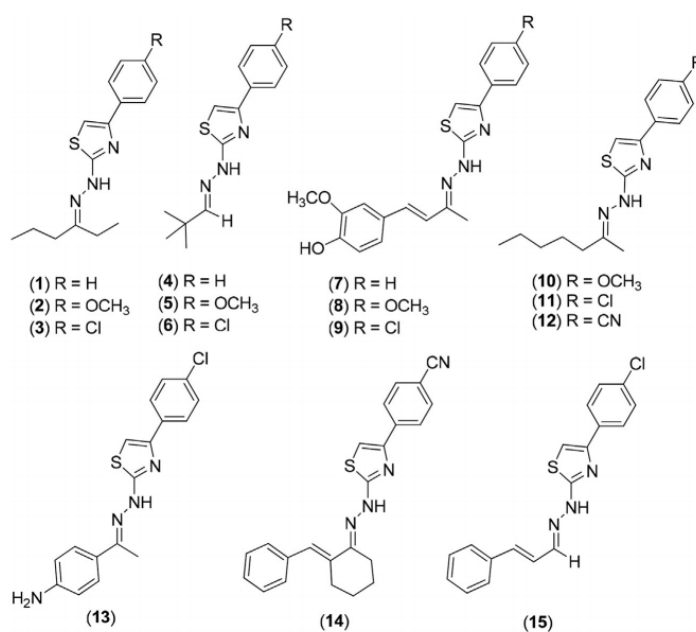


Figura 3 – Estrutura química dos derivados hidrazina-tiazol sintetizados. (Fonte: Lino et al., 2018.)

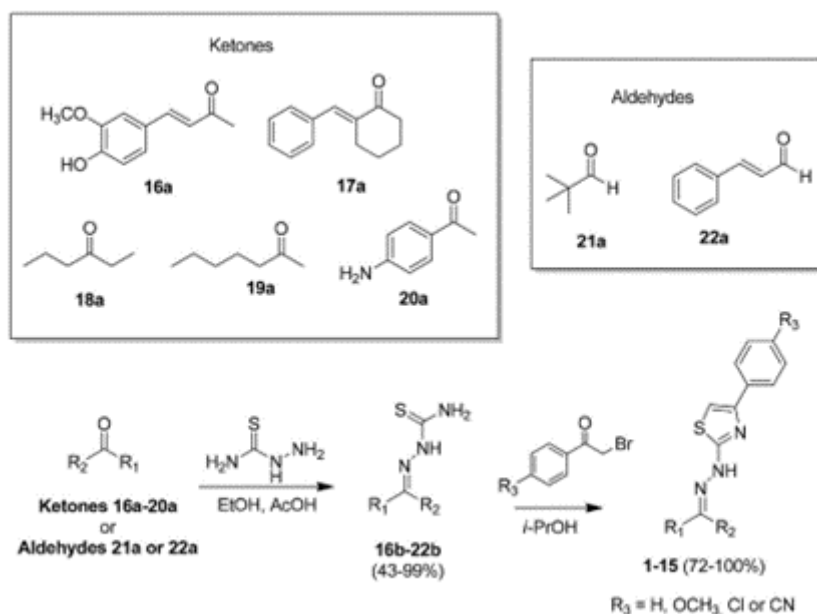


Figura 4 – Esquema geral para a preparação de hidrazina-tiazóis. (Fonte: Lino *et al.*, 2018.)

A partir dos resultados obtidos, os autores concluíram que, a presença do anel tiazol foi essencial para a atividade antifúngica, uma vez que as correspondentes tiossemicarbazonas 16b, 18b e 21b que não possuem o anel foram inativos. Demonstram ainda que, os ativos hidrazina-tiazóis apresentaram um largo espectro de ação contra diversos fungos patogênicos, alguns deles sendo iguais ou mais ativos do que os controlos positivos fluconazol e anfotericina B. Vale ressaltar que o composto 3 mostrou melhor atividade do que o fluconazol contra todas as estirpes fúngicas (Lino *et al.*, 2018).

Este mesmo grupo de trabalho, mostrou ainda que, a atividade desses tiazóis pode estar relacionada com um aumento de espécies reativas de oxigênio intracelular, como o radical superóxido, causando *stress* oxidativo nas células fúngicas. Além disso, a citotoxicidade dos compostos ativos foi avaliada em células de rim embrionário humano. Todos os compostos apresentaram baixa citotoxicidade para células humanas. Esses resultados explicitam o enorme potencial desses hidrazina-tiazóis em relação à atividade antifúngica e seletividade, no combate às infecções fúngicas.

Além disso, a citotoxicidade dos compostos ativos foi avaliada em células de rim embrionário humano (Figura 5). Todos os compostos exibiram baixa citotoxicidade para células humanas com valores de IC_{50} superiores a pelo menos 50 μM . Esses resultados evidenciam o enorme potencial dessas hidrazina-tiazóis no que diz respeito tanto à atividade antifúngica, quanto à seletividade.

Compounds	IC ₅₀ (μM)	% viability at highest concentration tested
1	>250*	52.41 ± 6.58
2	207.00 ± 12.89	–
3	237.86 ± 9.71	–
5	>50*	94.86 ± 6.96
6	>50*	94.96 ± 7.22
10	>250*	76.23 ± 7.40
11	>250*	66.10 ± 6.00
12	184.69 ± 13.72	–
14	>50*	87.65 ± 7.83
Amphotericin B	78.62 ± 10.93	–
Fluconazole	>250*	99.21 ± 6.04
Itraconazole	>250*	90.76 ± 6.47

Figura 5 – Citotoxicidade de compostos. (Fonte: Lino et al., 2018.)

Esses resultados revelaram o potencial significativo desta classe de compostos como agentes antifúngicos, tendo apresentado resultados robustos e alto poder preditivo nas validações realizadas, através de modelos de relação estrutura/atividade. Por fim, os mesmos autores referem ainda que, dever-se-á apostar em estudos computacionais para aumentar a potência antifúngica dos derivados de hidrazina-tiazol. Nesse sentido, novos modelos experimentais de relação estrutura/atividade podem ser gerados usando os compostos 10-15 em ensaios, bem como, o planejamento de derivados destes, por forma a aumentar o domínio de aplicabilidade dos modelos propostos. Ambos os modelos 2D e 3D de relação estrutura/atividade (figura 6) produzidos apresentaram resultados internos satisfatórios. Os autores defendem a replicação através de estudos adicionais que poderão aumentar a precisão dos modelos e aumentar a faixa de previsão para novos compostos (Lino, et al., 2018).

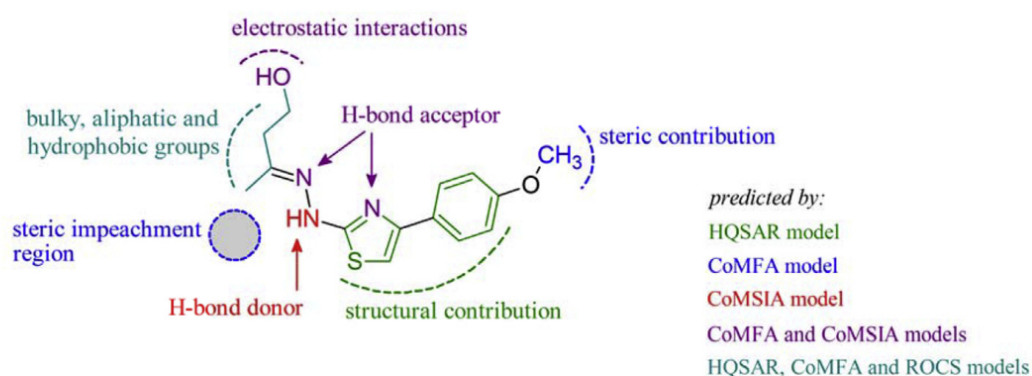


Figura 6 – Principais observações dos modelos de relação estrutura/atividade. (Fonte: Lino et al., 2018.)

Da mesma forma, outros autores avaliaram a eficácia dos derivados de tiazol contra alguns fungos cutâneos, tendo produzido novos compostos cuja estrutura química é apresentada nas Figuras 7 e 8 (Ouf, Gomha, Eweis, Ouf, & Sharawy, 2018).

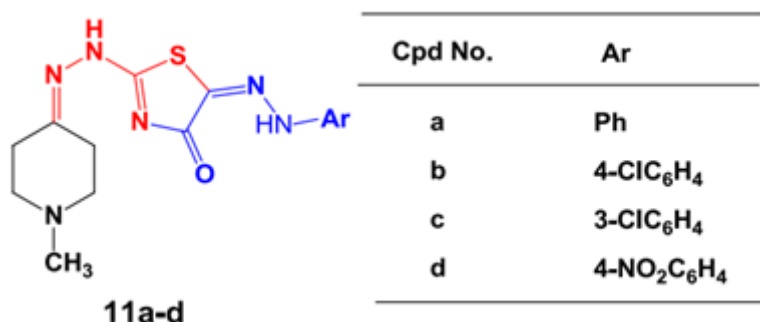


Figura 7 – Derivados investigados I | a-d. (Fonte: Ouf, Gomha, Eweis, Ouf, & Sharawy, 2018.)

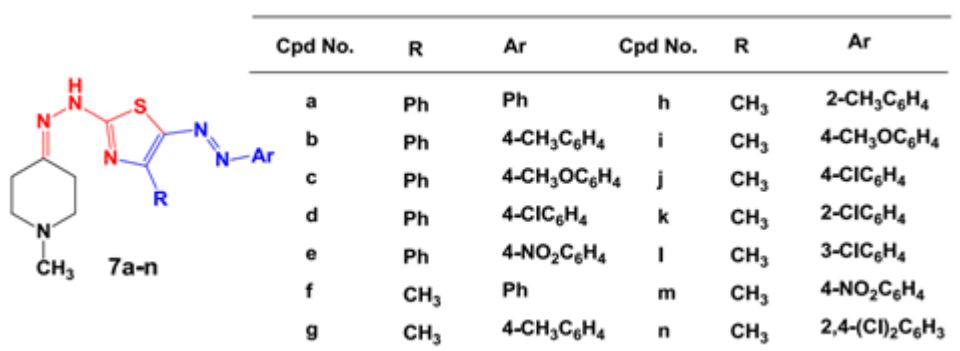


Figura 8 – Derivados investigados 7a-n. (Fonte: Ouf, Gomha, Eweis, Ouf, & Sharawy, 2018.)

Os derivados tiazol 7a, 7c, 7e, 7f, 7 g, 7i, 7 m e I | a mostraram-se os mais eficazes como compostos antifúngicos e foram comparáveis ao fluconazol como medicamento de referência antifúngico quando investigados contra *C. albicans*. Os resultados revelaram que os compostos 7c e I | a foram os compostos antifúngicos mais testados e eficazes contra os fungos em estudo em relação à atividade da queratinase e biossíntese de ergosterol. A eficácia *in vivo* dos tiazóis 7c e I | a sintetizados revelou-se mais eficaz no tratamento da infecção cutânea de modelos animais previamente inoculados com os fungos teste, comparativamente com o fluconazol (Ouf, Gomha, Eweis, Ouf, & Sharawy, 2018). O tratamento de animais inoculados com os compostos 7c e I | a induziu a recuperação completa no caso de *C. albicans*. O composto I | a possui várias propriedades vantajosas como a sua alta absorção gastrointestinal, portanto, pode ser usado por via oral. Além disso, a previsão de bioatividade do composto I | a indica a sua tendência a exibir um comportamento semelhante ao de um fármaco.

Estes autores concluíram ainda que, estes compostos desenvolviam a sua ação sobre a atividade da queratinase e a biossíntese de ergosterol. O ergosterol é o esterol predominante nas membranas das células fúngicas, regula a permeabilidade da membrana e a atividade das enzimas ligadas à membrana, é um componente importante das vesículas secretoras e tem um papel importante na respiração mitocondrial (Sun, *et al.*, 2013). Além disso, o ergosterol é responsável pela manutenção da integridade celular, viabilidade, função e crescimento normal, como já elucidado anteriormente.

Os resultados sugerem que, o composto 1a tem propriedades promissoras e merece mais investigações *in vivo* para o tratamento de infecções fúngicas (Ouf, Gomha, Eweis, Ouf, & Sharawy, 2018).

Por fim, mais dois autores se debruçaram sobre o estudo deste tipo de compostos.

Os autores apresentaram a síntese e investigação da atividade antimicrobiana de quinze novos tiazóis contendo um anel ciclohexeno. Entre os derivados, os compostos 3n e 3o (Figura 9) são os que demonstram uma atividade muito forte contra a referência *Candida*. Além disso, foi obtida uma boa correlação entre a lipofilicidade e a sua atividade antifúngica (Biernasiuk, *et al.*, 2019).

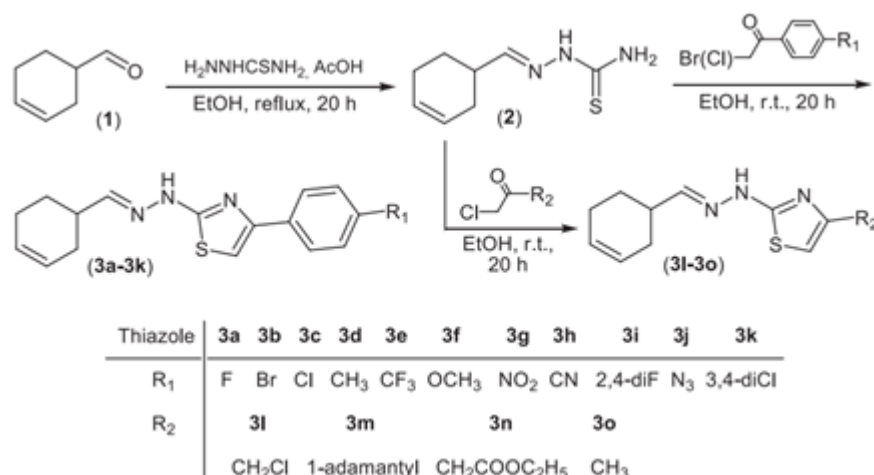


Figura 9 – Síntese dos compostos alvo 3a-3o. (Fonte: Biernasiuk, *et al.*, 2019.)

Já Sui *et al.* (2021) apresentam alguns derivados de de purinas contendo anéis de tiazol com ação inibitória satisfatória para os fungos testados, entre os quais o composto 8c (Figura 10) contra *C. albicans*. A molécula ativa 8c foi capaz de matar *C. albicans* sem resistência detetável, bem como baixa hematotoxicidade e citotoxicidade.

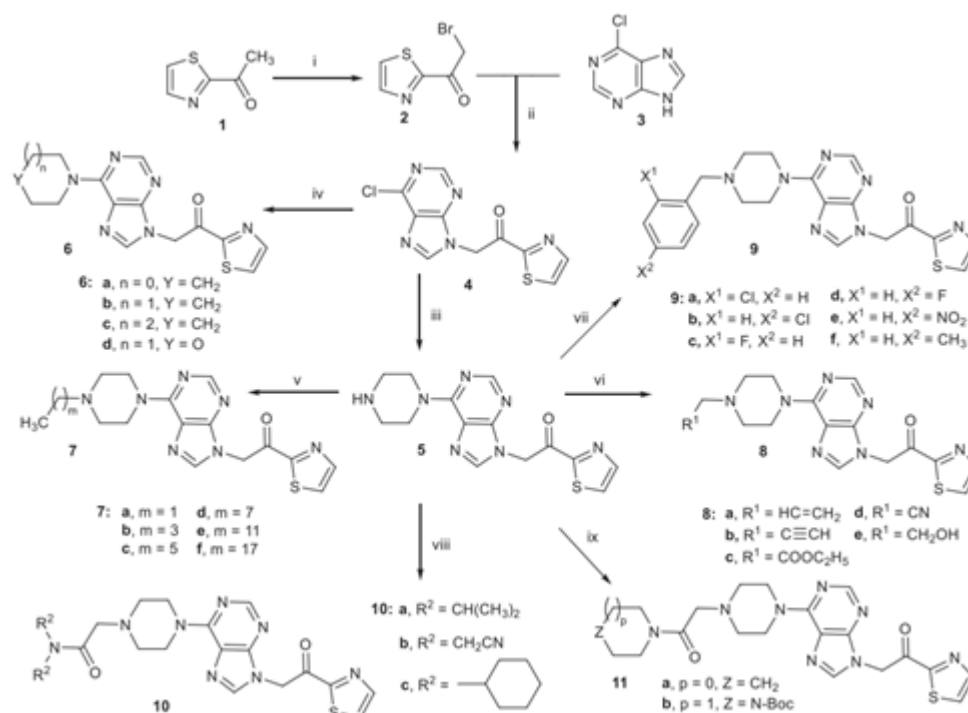


Figura 10 – Rota sintética de derivados de puriniltiazoliletanona 5-I I. Fonte: Sui et al., 2021.

Além disso, poderia dificultar o crescimento da mesma, evitando assim a ocorrência de resistência aos medicamentos. A pesquisa do mecanismo manifestou que o derivado de puriniltiazoliletanona 8c levou a danos na parede celular e ruptura da membrana, de modo que, a saída de proteínas e a despolarização da membrana citoplasmática foram observados. Por esse motivo, a atividade da lactato desidrogenase fúngica foi reduzida e o metabolismo foi impedido. Enquanto isso, o aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio desorganizaram o equilíbrio ácido-base, dando origem a danos oxidativos nas células fúngicas e efeito fungicida.

Pelo supracitado, compreendemos o potencial dos derivados de tiazol no combate às infecções fúngicas invasivas dos nossos dias.

5.2. Derivados de Triazol e oxadiazol

Vários autores desenvolveram e sintetizaram novos compostos, no combate às infecções fúngicas invasivas com as quais a nossa sociedade se tem vindo a deparar. Ding et al (2020), projetaram e sintetizaram uma série de novos derivados de triazol contendo 1,2,3-benzotriazin-4-ona, tendo avaliado as suas atividades antifúngicas *in vitro*. Constataram que, a maioria dos compostos exibiu atividades antifúngicas mais fortes contra *Candida albicans*, comparativamente ao fluconazol. Além disso, o composto 6m demonstrou atividade

antifúngica comparável contra sete estirpes patogênicas com o voriconazol e albaconazol, especialmente contra *Aspergillus fumigatus* e apresentou atividade antifúngica moderada contra estirpes de *Candida albicans* resistentes ao fluconazol (Figura 11) (Ding *et al.*, 2020).

Compd.	R	<i>C.alb.</i> SC5314	<i>C.neo.</i> 32,605	<i>A.fum.</i> 7544
6a	5-F	0.5	0.0625	> 64.0
6b	5-Cl	0.25	0.0625	32.0
6c	5-Br	0.25	0.0625	32.0
6d	6-F	0.0625	0.25	16.0
6e	6-Cl	0.0313	0.5	> 64.0
6f	6-Br	0.125	2.0	> 64.0
6g	6-I	0.125	0.5	32.0
6h	6-OCH ₃	0.0625	1.0	32.0
6i	6-CF ₃	0.25	2.0	> 64.0
6j	6-NO ₂	0.5	2.0	> 64.0
6k	6-CH ₃	0.0625	0.25	16.0
6l	7-F	0.0156	0.25	1.0
6m	7-Cl	0.0156	0.0313	0.25
6n	7-Br	0.0156	0.0625	0.5
6o	7-I	0.0156	0.125	1.0
6p	7-OCH ₃	0.0156	0.125	2.0
6q	7-CF ₃	0.0156	0.125	4.0
6r	7-NO ₂	0.0156	0.25	4.0
6s	7-CH ₃	0.0156	0.125	2.0
6t	8-F	0.5	0.0313	> 64.0
6u	8-Cl	0.25	0.25	> 64.0
6v	8-Br	0.5	0.25	> 64.0
6w	6,7-2F	0.0313	0.5	2.0
6x	6-F-7-Cl	0.125	0.25	8.0
6y	Naphthalene	0.125	0.5	> 64.0
6z	H	0.0313	0.25	4.0
FCZ	/	0.5	0.5	> 64.0
VCZ	/	0.0313	0.0625	0.25
ALB	/	0.0313	0.0313	0.25

Abbreviations: *C.alb.*: *Candida albicans*; *C.neo.*: *Cryptococcus neoformans*; *A.fum.*: *Aspergillus fumigatus*; FCZ: fluconazole; VCZ: voriconazole; ALB: albaconazole.

Figura 11 – Atividade antifúngica in vitro dos compostos alvo contra três fungos patogênicos (concentração inibitória mínima (CIM), µg/ml). (Fonte: Ding *et al.*, 2020.)

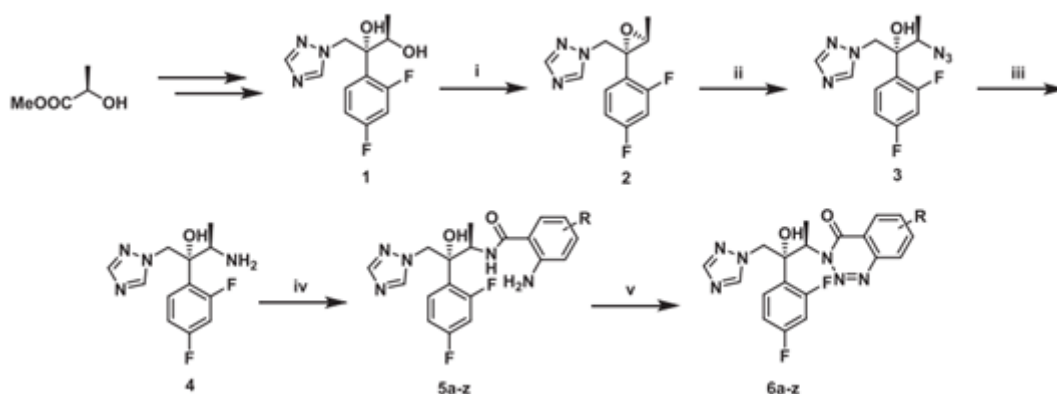


Figura 12 – Síntese dos compostos alvo. (Fonte: Ding *et al.*, 2020.)

Os azóis têm sido alvo de muito estudo e investigação. Bitla *et al.* (2021) analisaram os derivados de bis-triazol tendo projetado e sintetizado de forma eficiente os compostos 10a-m, seguindo a abordagem sintética flexível como detalhado na figura 13.

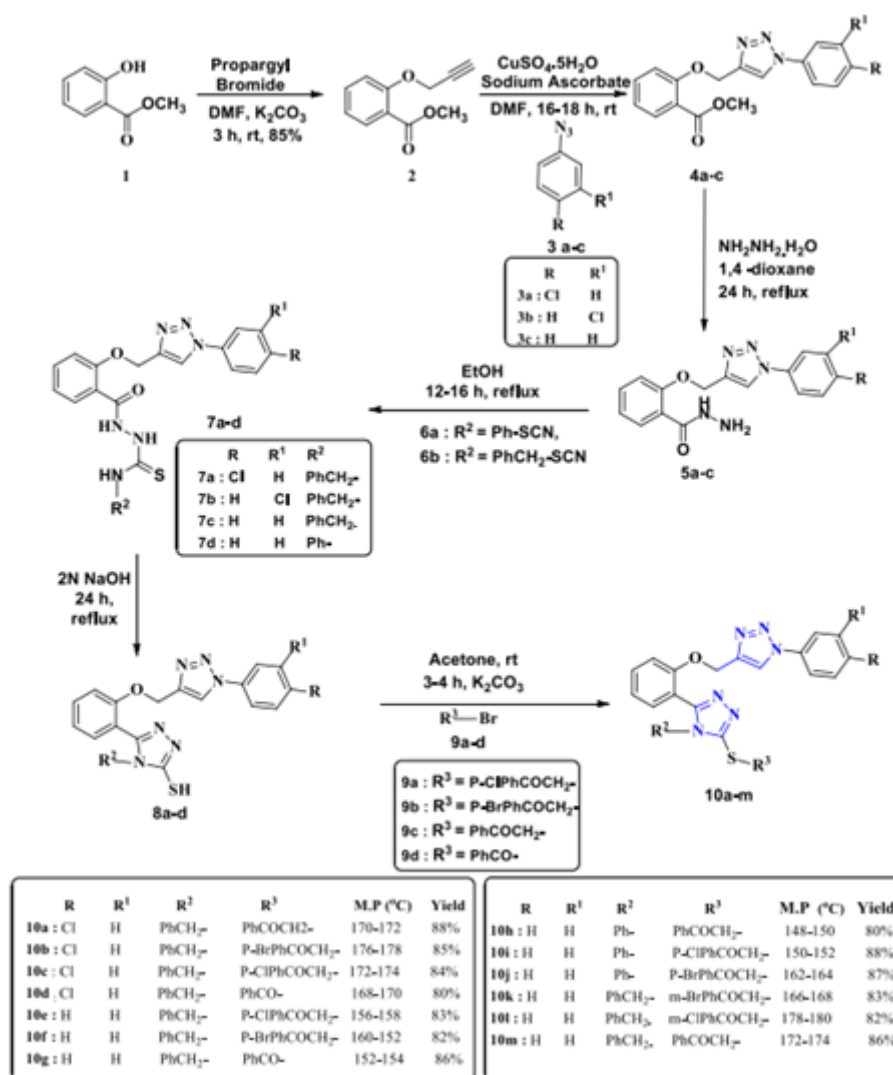


Figura 11 – Síntese de Derivados de Bis-(1,2,3,- e 1,2,4)-Triazol 10a-m. (Fonte: Bitla *et al.*, 2021).

Os mesmos autores sugeriram que, de entre todos os compostos sintetizados os compostos 10a (R = Cl-Ph, R₁ =, R₂ =, R₃ =), 10d (R = ClPh, R₁ =, R₂ =, R₃ =), 10f (R₃ = p-BrPhCOCH₂-S-, R, R₁, R₂) e 10k (R₃ = m-BrPhCOCH₂-S-, R, R₁, R₂) foram os principais compostos a exibirem atividade antifúngica aumentada. Desta forma, está provado que os derivados de triazol sintetizados podem úteis para o desenvolvimento e descoberta de novos fármacos contra a resistência antifúngica (Bitla, *et al.*, 2021).

Na mesma linha, uma série de novos conjugados de cumarina associados a 1,2,3-triazol ligados por *N*-fenilacetamida foram sintetizados. Entre os heterocícos de oxigênio, as cumarinas são compostos estruturais privilegiados encontrados em muitos produtos naturais. A literatura revela que, a cumarina e os seus derivados são isolados associados a plantas e apresentam possíveis atividades biológicas (Rustamova, Bozorov, Efferth, & Yili, 2020; Xu, Wu, Li, Feng, & Xu, 2019). Nos últimos anos, moléculas híbridas baseadas em cumarina têm atraído interesse devido às suas diversas propriedades biológicas (Singh, *et al.*, 2019).

Existem vários relatos sobre a síntese de conjugados de cumarina-triazol com atividade antifúngica (Shaikh, Subhedar, Khan, Sangshetti, & Shingate, 2016). Portanto, o desenho e a síntese de conjugados de cumarina-triazol são cruciais para o aumento da atividade antifúngica. Estes autores relatam o design e a síntese de novos conjugados de cumarina-triazol ligados a *N*-fenilacetamida usando a abordagem de hibridização molecular (Figura 14).

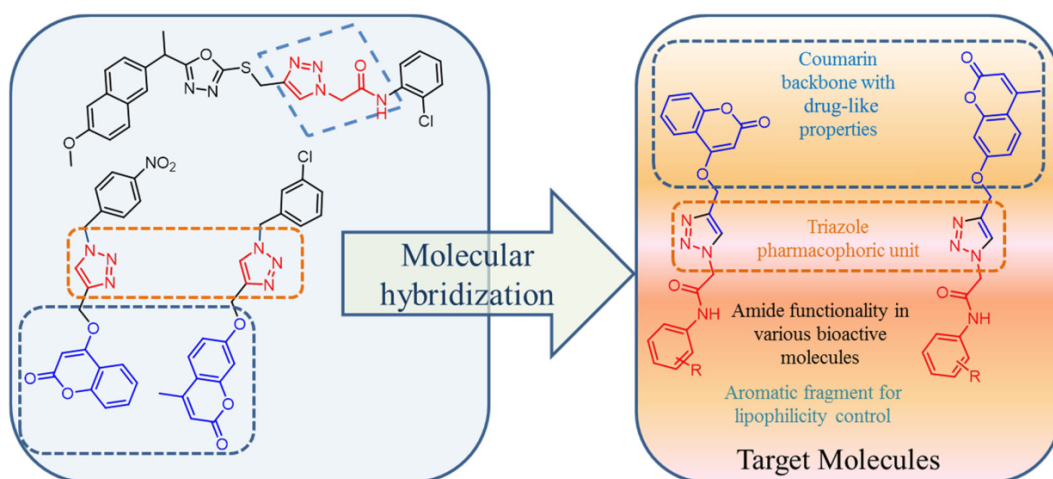


Figura 12 - A estratégia de design para a síntese de novos conjugados 1,2,3-triazol-cumarina ligados a *N*-fenilacetamida. (Fonte: Akolkar, *et al.*, 2020.)

Os conjugados sintetizados foram avaliados quanto às suas atividades antifúngica e antioxidante *in vitro*. A determinação da atividade antifúngica foi realizada contra estirpes de fungos como *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* e *Cryptococcus neoformans*. Os compostos 7b, 7d, 7e, 8b e 8e (Figura 15) apresentaram maior eficácia do que o fármaco padrão miconazol. Os resultados mostraram uma elevada eficácia na ligação ao local ativo da enzima fúngica (*C. albicans*) lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51). Além disso, os compostos sintetizados demonstraram potencial como bons candidatos para fármacos orais (Akolkar, *et al.*, 2020).

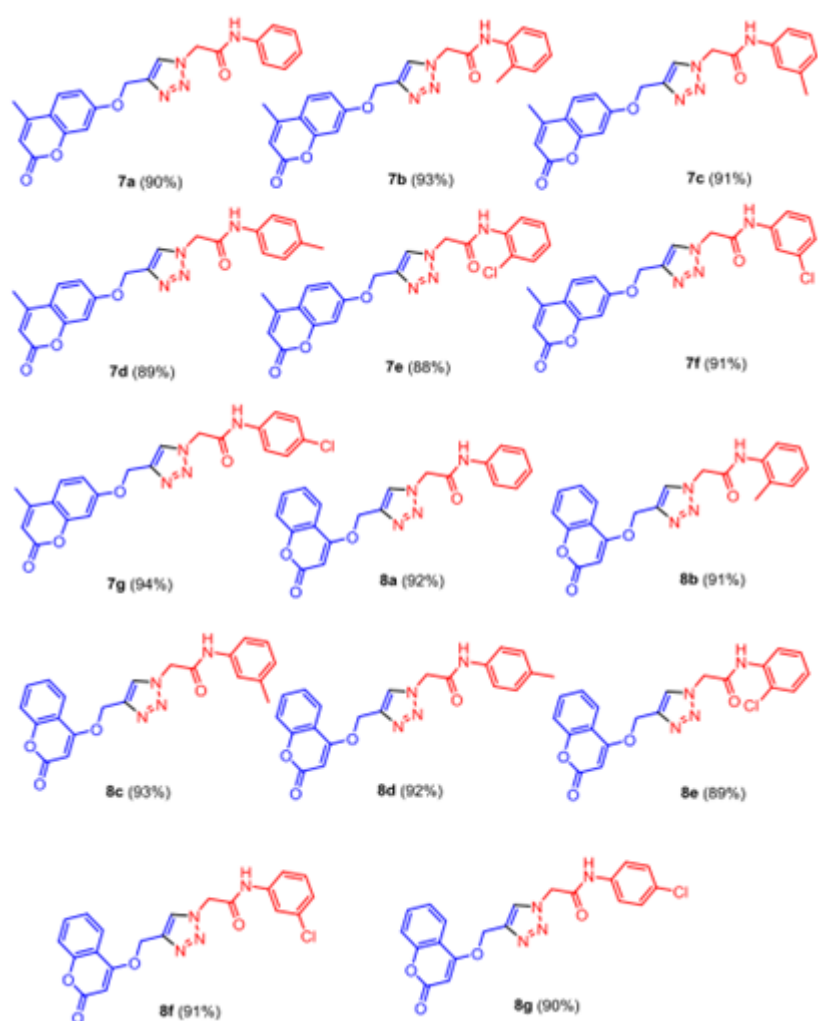


Figura 13 – Estruturas de conjugados de triazol-cumarina. (Fonte: Akolkar, *et al.*, 2020.)

Verificamos ainda que, outros autores, descobriram que, dois compostos representativos 3d e 3k (Figura 16) apresentaram forte atividade contra vários patógenos fúngicos na (Wu *et al.*, 2018).

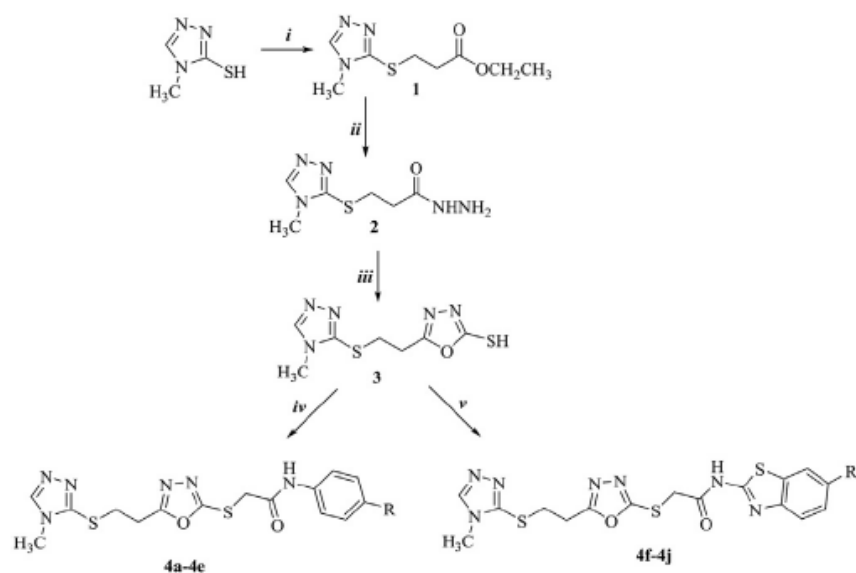


Figura 15 – A via sintética dos compostos. (Fonte: Yurttas, & Cantřrk, 2018.)

Compounds	MIC ₉₀				IC ₅₀ NIH/3T3
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	
4a	250	250	500	500	>500
4b	250	250	500	500	>500
4c	250	250	500	500	>500
4d	250	250	500	500	>500
4e	62.5	62.5	125	125	>500
4f	125	250	250	250	>500
4g	125	500	500	62.5	485.21 ± 0.22
4h	125	500	500	62.5	421.98 ± 1.65
4i	62.5	62.5	62.5	62.5	>500
4j	125	500	500	62.5	>500
Ketoconazole	62.5	62.5	1.565	1.565	396 ± 1.69
Clotrimazole	31.25	62.5	1.565	1.565	289.45 ± 0.45

Figura 16 – Atividades anticandida (MIC90) e citotóxica (IC50) dos compostos (mg/mL) (Fonte: Yurttas, & Cantřrk, 2018.)

Pelo supracitado, compreendemos que, o presente estudo confirma achados anteriores que sugerem que compostos azólicos têm efeitos antifúngicos e apoptóticos.

Dos diversos estudos até aqui apresentados, compreendemos que, os investigadores têm vindo a estudar novas classes de agentes antimicrobianos com novos mecanismos de ação e a modificação estrutural ou otimização de uma molécula de composto protótipo, melhorando tanto a afinidade de ligação quanto o espectro de atividade, mantendo os perfis de biodisponibilidade e segurança. A literatura descreve vários compostos bioativos formados pela ligação covalente do anel 1,2,3-triazol com outras porções biologicamente ativas, incluindo chalcona, pirazolina, oxazolonas, isatina, pirazol, imidazol, cumarinas, indóis e outros compostos naturais (Bozorov, Zhao, & Aisa, 2019). Da mesma forma, as chalconas receberam atenção considerável devido à sua importância medicinal significativa como agentes

antimicrobianos, anticancerígenos, antituberculares e antimaláricos (Dan, & Dai, 2020). A ligação do anel 1,2,3-triazol com uma chalcona levou a vários híbridos biologicamente ativos. Com base nas descobertas acima, apresento de seguida um estudo com derivados de 1,2,3-triazol ligados a chalconas (Yadav, Lal & Kumar, 2021). Todos os compostos alvo sintetizados (1a–1c; 2a–2u) (Figura 19) possuíam atividades antifúngicas *in vitro* eficientes contra duas cepas de fungos resistentes, *A. niger* e *C. albicans*. Os compostos 2g e 2u (Figura 20 e Figura 21) revelaram-se mais eficazes do que o Fluconazol padrão. O composto 2g foi considerado o agente antifúngico mais promissor. A fim de estudar um possível modo de ação de 2g, foram realizadas simulações de *docking* com *C. albicans*.

S. No.	Compounds	R ¹	R ²	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
1.	1a	Br	–	0.0367	0.0091
2.	1b	OCH ₃	–	0.0428	0.0107
3.	1c	NO ₂	–	0.0406	0.0406
4.	2a	Br	C ₆ H ₅	0.0131	0.0263
5.	2b	Br	2-BrC ₆ H ₄	0.0113	0.0226
6.	2c	Br	3-BrC ₆ H ₄	0.0226	0.0113
7.	2d	Br	4-BrC ₆ H ₄	0.0226	0.0113
8.	2e	Br	2-FC ₆ H ₄	0.0127	0.0127
9.	2f	Br	3-FC ₆ H ₄	0.0254	0.0127
10.	2g	Br	4-FC ₆ H ₄	0.0063	0.0254
11.	2h	OCH ₃	C ₆ H ₅	0.0147	0.0147
12.	2i	OCH ₃	2-BrC ₆ H ₄	0.0124	0.0124
13.	2j	OCH ₃	3-BrC ₆ H ₄	0.0124	0.0248
14.	2k	OCH ₃	4-BrC ₆ H ₄	0.0124	0.0124
15.	2l	OCH ₃	2-FC ₆ H ₄	0.0141	0.0282
16.	2m	OCH ₃	3-FC ₆ H ₄	0.0282	0.0141
17.	2n	OCH ₃	4-FC ₆ H ₄	0.0282	0.0282
18.	2o	NO ₂	C ₆ H ₅	0.0142	0.0142
19.	2p	NO ₂	2-BrC ₆ H ₄	0.0120	0.0240
20.	2q	NO ₂	3-BrC ₆ H ₄	0.0120	0.0240
21.	2r	NO ₂	4-BrC ₆ H ₄	0.0240	0.0120
22.	2s	NO ₂	2-FC ₆ H ₄	0.0272	0.0136
23.	2t	NO ₂	3-FC ₆ H ₄	0.0272	0.0136
24.	2u	NO ₂	4-FC ₆ H ₄	0.0068	0.0272
25.	Fluconazole	–	–	0.0102	0.0051

Figura 17 – Triagem antifúngica *in vitro* de compostos 1a–1c; 2a–2u (MIC em µmol/mL).
(Fonte: Yadav, Lal & Kumar, 2021)

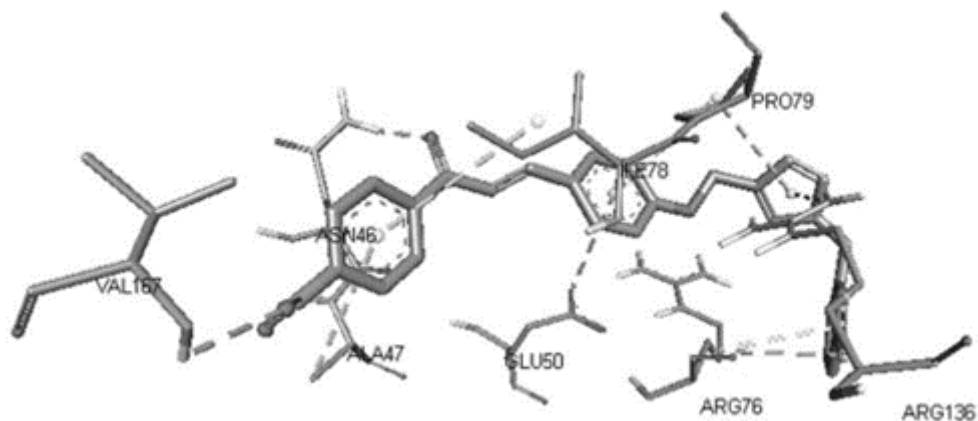


Figura 18 – Modo de ligação do composto 2u no sítio ativo da DNA girase II de *E. coli*.
(Fonte: Yadav, Lal & Kumar, 2021.)

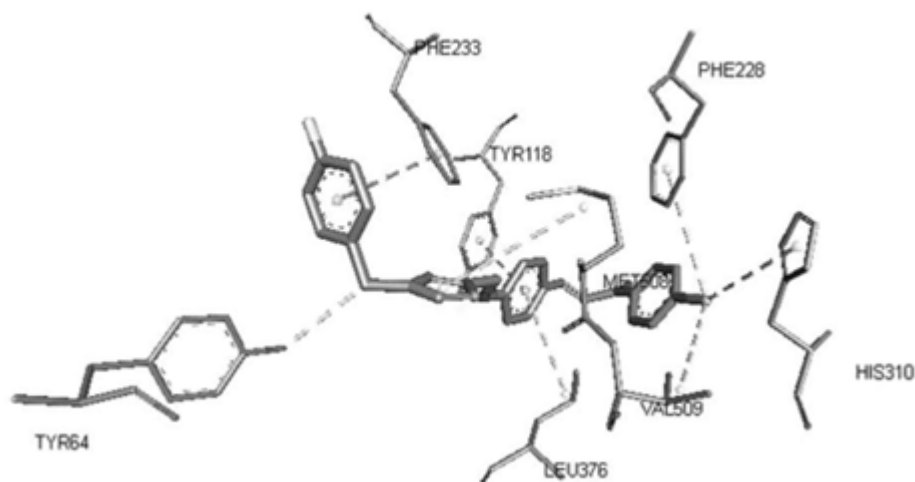


Figura 19 - Modo de ligação do composto 2g no sítio ativo de *C. albicans* 14 α -desmetilase.
(Fonte: Yadav, Lal & Kumar, 2021.)

Na mesma linha de investigação, apresenta-se um estudo, com a síntese, elucidação estrutural e atividades antifúngicas *in vitro* de 10 novos compostos.

De acordo com os dados espectrais, os produtos da reação acima mencionada foram identificados como as correspondentes {2-(3-R-1H-1,2,4-triazole-5-il)fenil}aminas (1-10) (Figura 22). Os compostos mais eficazes foram os 2, 6, 9, 10, cujo mecanismo de atuação assenta na afinidade para o CYP51, comprometendo a produção de ergosterol (Antypenko, *et al.*, 2019).

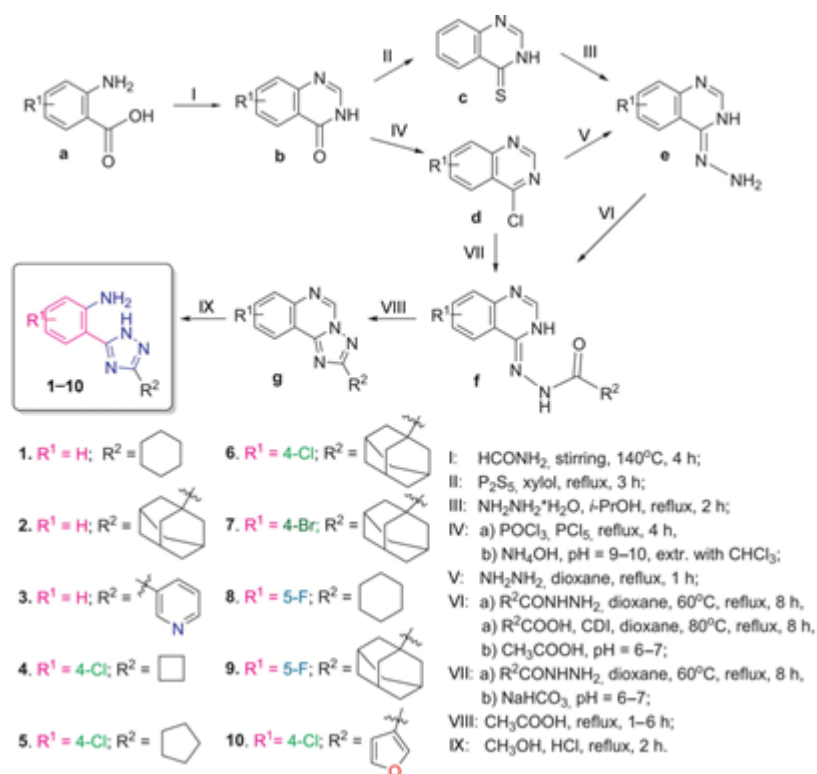


Figura 22 – A rota sintética dasaminas (1-10). Fonte: Antypenko, et al, 2019.

Por fim, dentro deste grupo, figuram ainda os 1,2,3-triazol análogos do miconazol, que permitem a inibição do crescimento do fungo.

Tendo em conta o supracitado, verifica-se que, apesar de já alguns anos se ter iniciado a busca por novas moléculas que permitam um combate às infeções fúngicas invasivas e multirresistentes, ainda temos um longo caminho a percorrer.

6. Perspetivas Futuras

A importância biológica do tiazol, oxadiazol e 1,2,3-triazol fez com que estes se tornassem alvos atraentes como novos agentes antifúngicos. Devido à sua alta especificidade e eficácia, os triazóis tornaram-se antifúngicos versáteis para tratar infecções fúngicas na saúde humana. No entanto, a resistência aos azóis é um problema emergente que afeta a saúde humana globalmente (Yadav, Lal, & Kumar, 2021). Dado que, os fungos são eucarióticos, não é fácil encontrar substâncias com potencial discriminatório suficiente para agir contra os alvos pretendidos que apresentem, concomitante, baixa toxicidade para organismos que requerem proteção. Os antifúngicos modernos atuam principalmente como inibidores da biossíntese de ergosterol, disruptores de membrana ou interferem na biossíntese da parede celular, esfingolípídios, ácidos nucleicos, proteínas ou microtúbulos. A maioria deles confere apenas efeitos fungistáticos (Campoy, & Adrio, 2017).

O surgimento de microrganismos eucarióticos, incluindo fungos com suscetibilidade reduzida ou resistência medicamentosa é um fenómeno comum também observado com azóis (Fairlamb, Gow, Matthews, & Waters, 2016). Estudos recentes fisiológicos e genéticos, revelaram que, a sobreexpressão de bombas de efluxo de fármacos, modificação da via biossintética do ergosterol ou mutações no gene CYP51 são as principais estratégias para os fungos se tornarem resistentes aos triazóis (Parker, *et al.*, 2014). A enzima do tipo citocromo P-450 está envolvida na biossíntese do ergosterol, um constituinte essencial da membrana plasmática dos eucariotos inferiores. Ou seja, os azóis são conhecidos por bloquear a biossíntese *de novo* do ergosterol e, assim, não apenas esgotam a sua fonte para as membranas, mas também impedem a formação de esteróis intracelulares fisiologicamente importantes, que são necessários para o ciclo celular, regulação, multiplicação e transformação celular (Fairlamb, Gow, Matthews, & Waters, 2016). Por este motivo, como perspetiva futura, os estudos continuam a apostar no desenvolvimento de compostos com afinidade para a CYP51 (Yadav, Lal, & Kumar, 2021), bem como que em compostos que atuam ao nível da inibição do crescimento do fungo (Ding, *et al.*, 2020).

A literatura mostra-nos que, a atividade antifúngica promissora nestes novos compostos que têm vindo a ser desenvolvidos, poderia ser ainda mais promovida, através da otimização e desenvolvimento dos mesmos, com potencial de tratamento contra infecções fúngicas (Nalawade *et al.*, 2019). Paralelamente, alguns autores defendem ainda, a aposta em estudos computacionais para aumentar a potência antifúngica dos derivados híbridos produzidos (Lino, *et al.*, 2018).

7. Conclusões

A maioria dos compostos apresentados e desenvolvidos revelaram-se eficazes no combate às infecções fúngicas, quando comparados com os antifúngicos presentes no mercado. Destacam-se ainda, como principais conclusões do nosso estudo:

- Os compostos tiazol e triazol têm sido os mais estudados;
- Os derivados de triazol atuam essencialmente, na inibição do crescimento do fungo;
- Os derivados de tiazol atuam preferencialmente, ao nível da biossíntese do ergosterol;
- Novos compostos de triazol-oxadiazol têm sido estudados na medida em que induzem a apoptose, sendo esta uma das novas abordagens promissoras na área;
- Compostos derivados de triazol tendem a ser mais eficazes na Aspergilose;
- Compostos derivados de tiazol e oxidiazol tendem a ser mais eficazes na Candidíase.

Pelo supracitado, percebe-se que, a investigação tem percorrido um longo caminho, com algumas conclusões já à vista, o que nos deixa otimistas na batalha contra a resistência fúngica dos dias de hoje.

Os estudos apontam para a sistematização do conhecimento produzido com base nas classes de compostos que têm sido alvo de interesse e investigação: tiazóis e triazóis, pela sua diversidade estrutural e a importância biológica, que os tornaram alvos atraentes como novos agentes antifúngicos. A investigação na área deverá continuar na linha do que até então tem sido desenvolvido, deixando sempre margem para a exploração de novos caminhos, como é o caso, da indução da apoptose, que tornam a investigação mais rica e que, eventualmente, poderá culminar com uma luta equitativa, nesta que é a batalha da saúde global contemporânea.

8. Referências Bibliográficas

1. Ahmad, K., Khan, M. K. A., Baig, M. H., Imran, M., & Gupta, G. K. (2018). Role of azoles in cancer prevention and treatment: present and future perspectives. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 18(1), 46-56.
2. Akolkar, S. V., Nagargoje, A. A., Shaikh, M. H., Warshagha, M. Z., Sangshetti, J. N., Damale, M. G., & Shingate, B. B. (2020). New N-phenylacetamide-linked 1, 2, 3-triazole-tethered coumarin conjugates: Synthesis, bioevaluation, and molecular docking study. *Archiv der Pharmazie*, 353(11), 2000164.
3. Álvares, C. A., Svidzinski, T. I. E., & Consolaro, M. E. L. (2007). Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43, 319-327.
4. Amona, F. M., Denning, D. W., Moukassa, D., Develoux, M., & Hennequin, C. (2021). Histoplasmosis in the Republic of Congo dominated by African histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(5), e0009318.
5. Antypenko, L., Sadykova, Z., Shabelnyk, K., Meyer, F., Kovalenko, S., Meyer, V., ... & Steffens, K. (2019). Synthesis and mode of action studies of novel {2-(3-R-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl) phenyl} amines to combat pathogenic fungi. *Archiv der Pharmazie*, 352(10), 1900092.
6. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004. Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção - Ministério da Saúde. Módulo VII.
7. Aoyama, Y., Yoshida, Y., & Sato, R. (1984). Yeast cytochrome P-450 catalyzing lanosterol 14 alpha-demethylation. II. Lanosterol metabolism by purified P-450 (14) DM and by intact microsomes. *Journal of Biological Chemistry*, 259(3), 1661-1666.
8. Bhat, K. I., Sufeera, K., & Kumar, P. C. S. (2011). Synthesis, characterization and biological activity studies of 1, 3, 4-Oxadiazole analogs. *Journal of Young Pharmacists*, 3(4), 310-314.
9. Biernasiuk, A., Kawczyńska, M., Berecka-Rycerz, A., Rosada, B., Gumieniczek, A., Malm, A., ... & Łączkowski, K. Z. (2019). Synthesis, antimicrobial activity, and determination of the lipophilicity of ((cyclohex-3-enylmethylene) hydrazinyl) thiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 28(11), 2023-2036.
10. Bitla, S., Gayatri, A. A., Puchakayala, M. R., Bhukya, V. K., Vannada, J., Dhanavath, R., ... & Atcha, K. R. (2021). Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1, 2, 3-and 1, 2, 4)-

triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 41, 128004.

11. Bozorov, K., Zhao, J., & Aisa, H. A. (2019). 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(16), 3511-3531.
12. Caffrey, P., Hogan, M., & Song, Y. (2022). New glycosylated polyene macrolides: refining the ore from genome mining. *Antibiotics*, 11(3), 334.
13. Campoy, S., & Adrio, J. L. (2017). Antifungals. *Biochemical pharmacology*, 133, 86-96.
14. Carradori, S., Secci, D., Bolasco, A., Rivanera, D., Mari, E., Zicari, A., ... & Bizzarri, B. (2013). Synthesis and cytotoxicity of novel (thiazol-2-yl) hydrazine derivatives as promising anti-Candida agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 65, 102-111.
15. Carvalho, A. C., Ruthes, H. I., Maia, M., Yana, D., Sato, M. T., & Moreira, H. (2001). Ceratite fúngica no estado do Paraná-Brasil: aspectos epidemiológicos, etiológicos e diagnósticos. *Rev Iberoam Micol*, 18(2), 76-8.
16. Chowdhary, A., Sharma, C., & Meis, J. F. (2017). Candida auris: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLOS pathogens*, 13(5), e1006290.
17. Colombo, A. L., Guimarães, T., Silva, L. R., de Almeida Monfardini, L. P., Cunha, A. K. B., Rady, P., ... & Rosas, R. C. (2007). Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 28(5), 570-576.
18. Dan, W., & Dai, J. (2020). Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry. *European journal of medicinal chemistry*, 187, 111980.
19. De Bedout, C., & Gómez, B. L. (2010). Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*, 14, 159-171.
20. de Santana, T. I., de Oliveira Barbosa, M., de Moraes Gomes, P. A. T., da Cruz, A. C. N., da Silva, T. G., & Leite, A. C. L. (2018). Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new thiazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 144, 874-886.
21. DeHart, D. J., Agwu, D. E., Julian, N. C., & Washburn, R. G. (1997). Binding and Germination of *Aspergillus fumigatus* Conidia on Cultured A549 Pneumocytes. *Journal of Infectious Diseases*, 175(1), 146–150. <https://doi.org/10.1093/infdis/175.1.146>

22. Denning, D. W., & Bowyer, P. (2013). Editorial commentary: voriconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: should we be concerned?. *Clinical infectious diseases*, 57(4), 521-523.
23. Ding, Z., Ni, T., Xie, F., Hao, Y., Yu, S., Chai, X., ... & Zhang, D. (2020). Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel triazole agents with strong antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(4), 126951.
24. Eggimann, P., Bille, J., & Marchetti, O. (2011). Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of intensive care*, 1(1), 1-10.
25. Emrick, D., Ravichandran, A., Gosai, J., Lu, S., Gordon, D. M., & Smith, L. (2013). The antifungal occidiofungin triggers an apoptotic mechanism of cell death in yeast. *Journal of natural products*, 76(5), 829-838.
26. Fairlamb, A. H., Gow, N. A. R., Matthews, K. R., & Waters, A. P. (2016). Drug resistance in eukaryotic microorganisms. *Nature Microbiology*.
27. Farghaly, T. A., Abdallah, M. A., Khedr, M. A., & Mahmoud, H. K. (2017). Synthesis, antimicrobial activity and molecular docking study of thiazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54(4), 2417-2425.
28. Giolo, M. P., & Svidzinski, T. I. E. (2010). Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 46, 225-234.
29. Grela, E., Zdybicka-Barabas, A., Pawlikowska-Pawlega, B., Cytrynska, M., Włodarczyk, M., Grudzinski, W., Luchowski, R., & Gruszecki, W. I. (2019). Modes of the antibiotic activity of amphotericin B against *Candida albicans*. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53517-3>
30. Groll, A. H., & Lumb, J. (2012). New developments in invasive fungal disease. *Future microbiology*, 7(2), 179-184.
31. Gulab, H., Shah, Z., Mahmood, M., Shah, S. R., Ali, S., Iqbal, M., ... & Khan, S. A. (2018). Synthesis, characterization, and antibacterial activity of a new calcium complex using sodium 2-mercaptobenzothiazole and 1, 10-phenanthroline as ligands. *Journal of Molecular Structure*, 1154, 140-144.
32. Gupta, A. K., Foley, K. A., & Versteeg, S. G. (2017). New antifungal agents and new formulations against dermatophytes. *Mycopathologia*, 182(1), 127-141.
33. Guzmán, A. M. (2004). Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. *Rev Chil Infect*, 21(1), 39-47.

34. Hagen, F., Lumbsch, H. T., Arsic Arsenijevic, V., Badali, H., Bertout, S., Billmyre, R. B., ... & Boekhout, T. (2017). Importance of resolving fungal nomenclature: the case of multiple pathogenic species in the *Cryptococcus* genus. *Mosphere*, 2(4), e00238-17.
35. Karaca Gençer, H., Acar Çevik, U., Levent, S., Sağlık, B. N., Korkut, B., Özkay, Y., ... & Öztürk, Y. (2017). New benzimidazole-1, 2, 4-triazole hybrid compounds: Synthesis, anticandidal activity and cytotoxicity evaluation. *Molecules*, 22(4), 507.
36. Kojic, E. M., & Darouiche, R. O. (2004). Candida infections of medical devices. *Clinical microbiology reviews*, 17(2), 255-267.
37. Krcmery, V., & Barnes, A. J. (2002). Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *Journal of hospital infection*, 50(4), 243-260.
38. Ladeia, D. N., Godoy, J. T., Quintela, A. L. B., Gonçalves, A. P. L., Pereira, A. P. O., Melo, C. P., ... & Lopes, A. G. (2020). Fisiopatologia da pneumocistose em pacientes HIV positivo: revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(10), e3924-e3924.
39. Lino, C. I., de Souza, I. G., Borelli, B. M., Matos, T. T. S., Teixeira, I. N. S., Ramos, J. P., ... & de Oliveira, R. B. (2018). Synthesis, molecular modeling studies and evaluation of antifungal activity of a novel series of thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 151, 248-260.
40. Maccioni, E., Cardia, M. C., Bonsignore, L., Plumitallo, A., Pellerano, M. L., & De Logu, A. (2002). Synthesis and anti-microbial activity of isothiosemicarbazones and cyclic analogues. *Il Farmaco*, 57(10), 809-817.
41. Martínez-Matías, N., & Rodríguez-Medina, J. R. (2018). Fundamental concepts of azole compounds and triazole antifungals: A beginner's review. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 37(3).
42. Mesquita-Rocha, S. (2019). *Aspergillus fumigatus*: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea. *Journal of the Health Sciences Institute*, 37(2), 169-173.
43. Mondelli, R. F. L., Francisconi, A. C., Almeida, C. M. D., & Ishikiriyama, S. K. (2012). Comparative clinical study of the effectiveness of different dental bleaching methods-two year follow-up. *Journal of Applied Oral Science*, 20, 435-443.
44. Monteiro, D. U., de Brum, T. F., Noal, C. B., dos Santos, E. R., Righi, R. A., de Oliveira, L. T. O., & de la Rue, M. L. (2011). Prevalência de candida e cryptococcus em hemocultivos de pacientes do hospital universitário de santa maria, rs (husm) no ano de 2006. *Saúde (Santa Maria)*, 81-88.

45. Nalawade, J., Shinde, A., Chavan, A., Patil, S., Suryavanshi, M., Modak, M., ... & Mhaske, P. C. (2019). Synthesis of new thiazolyl-pyrazolyl-1, 2, 3-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 179, 649-659.
46. Ouf, S. A., Gomha, S. M., Eweis, M., Ouf, A. S., & Sharawy, I. A. (2018). Efficiency of newly prepared thiazole derivatives against some cutaneous fungi. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(12), 3287-3295.
47. Ouf, S. A., Taleb, A. A., Tharwat, N. A., & Geweely, N. S. (2013). Efficacy of some synthesized thiazoles against dermatophytes. *Journal de mycologie médicale*, 23(4), 230-236.
48. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., ... & Sobel, J. D. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1-e50.
49. Parker, J. E., Warrilow, A. G., Price, C. L., Mullins, J. G., Kelly, D. E., & Kelly, S. L. (2014). Resistance to antifungals that target CYP51. *Journal of Chemical Biology*, 7(4), 143-161.
50. Pasero, M., Kampf, A. R., Ferraris, C., Pekov, I. V., Rakovan, J., & White, T. J. (2010). Nomenclature of the apatite supergroup minerals. *European Journal of Mineralogy*, 22(2), 163-179.
51. Roemer, T., & Krysan, D. J. (2014). Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(5), a019703.
52. Rosati, D., Bruno, M., Jaeger, M., Ten Oever, J., & Netea, M. G. (2020). Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms*, 8(2), 144.
53. Rustamova, N., Bozorov, K., Efferth, T., & Yili, A. (2020). Novel secondary metabolites from endophytic fungi: synthesis and biological properties. *Phytochemistry reviews*, 19(2), 425-448.
54. Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Khan, F. A. K., Sangshetti, J. N., & Shingate, B. B. (2016). 1, 2, 3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents. *Chinese Chemical Letters*, 27(2), 295-301.
55. Singh, H., Singh, J. V., Bhagat, K., Gulati, H. K., Sanduja, M., Kumar, N., ... & Sharma, S. (2019). Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for therapeutic coumarin hybrids. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(16), 3477-3510.

56. Sui, Y. F., Ansari, M. F., Fang, B., Zhang, S. L., & Zhou, C. H. (2021). Discovery of novel purinylthiazolylethanone derivatives as anti-Candida albicans agents through possible multifaceted mechanisms. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 221, 113557.
57. Sun, N., Fonzi, W., Chen, H., She, X., Zhang, L., Zhang, L., & Calderone, R. (2013). Azole susceptibility and transcriptome profiling in Candida albicans mitochondrial electron transport chain complex I mutants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(1), 532-542.
58. Szymański, M., Chmielewska, S., Czyżewska, U., Malinowska, M., & Tylicki, A. (2022). Echinocandins—structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37(1), 876-894.
59. Talarmin, J. P., Boutoille, D., Tattevin, P., Abgueguen, P., Ansart, S., Roblot, F., & Raffi, F. (2009). Candida endocarditis: role of new antifungal agents. *Mycoses*, 52(1), 60-66.
60. Thomson, J. M., & Lamont, I. L. (2019). Nucleoside analogues as antibacterial agents. *Frontiers in microbiology*, 10, 952.
61. Trojacka, E., Izdebska, J., Wroblewska, M., Sulik-Tyszka, B., Ciepiazuk, K., & Szaflik, J. P. (2021). Mycotic corneal ulcers caused by Fusarium spp.-available therapeutic options. *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica*, 123(3), 108-113.
62. Turra, N., Acosta, A., Incoronato, A., & Beltramo, P. (2020). Fusariose multissistêmica com evolução fulminante. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95(5), 645-648.
63. World health organization. (2019). Global antimicrobial report. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>. Acedido em: 01 de Agosto de 2022.
64. Wu, J., Ni, T., Chai, X., Wang, T., Wang, H., Chen, J., ... & Jiang, Y. (2018). Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 143, 1840-1846.
65. Xie, F., Ni, T., Zhao, J., Pang, L., Li, R., Cai, Z., ... & Jiang, Y. (2017). Design, synthesis, and in vitro evaluation of novel antifungal triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(10), 2171-2173.
66. Xu, K., Huang, L., Xu, Z., Wang, Y., Bai, G., Wu, Q., ... & Jiang, Y. (2015). Design, synthesis, and antifungal activities of novel triazole derivatives containing the benzyl group. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 1459.
67. Xu, Z., Wu, X., Li, G., Feng, Z., & Xu, J. P. B. (2019). a new isocoumarin derivative from the mangrove endophytic fungus Pestalotiopsis sp. HHL101. *Nat. Prod. Res*, 34, 1002-1007.

68. Yadav, P., Lal, K., & Kumar, A. (2021). Antimicrobial Screening, in Silico Studies and QSAR of Chalcone-based 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazole Hybrids. *Drug Research*, 71(03), 149-156.
69. Yang, Y.L. (2003). Virulence factors of *Candida* species. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 36, 223-228.
70. Yurttaş, L., & Cantürk, Z. (2018). The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European journal of medicinal chemistry*, 144, 255-261.
71. Zhang, H. Z., Gan, L. L., Wang, H., & Zhou, C. H. (2017). New progress in azole compounds as antimicrobial agents. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 17(2), 122-166.

9. Anexos

Anexo I - Resumo dos resultados obtidos

Tabela 2 - Análise dos artigos produzidos na área de estudo.

Artigo	Moléculas	Melhores compostos	Mecanismo de atuação	Patogénios testados								OBS	
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>Asp. Niger</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Candida</i>	<i>Asp fumigatus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>		
Bitla, S., Gayatri, A. A., Puchakayala, M. R., Bhukya, V. K., Vannada, J., Dhanavath, R., ... & Atcha, K. R. (2021). Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1, 2, 3-and 1, 2, 4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 41, 128004.	derivados de bis-1,2,3- e 1,2,4-triazol	10f	Inibição de crescimento do fungo	X	X	X	X	X					
Lino, C. I., de Souza, I. G., Borelli, B. M., Matos, T. T. S., Teixeira, I. N. S., Ramos, J. P., ... & de Oliveira, R. B. (2018). Synthesis, molecular modeling studies and evaluation of antifungal activity of a novel series of thiazole derivatives. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 151, 248-260.	derivados de hidrazina-tiazol	3, 10, 11	Aumento de espécies reativas de oxigénio intracelular como o superóxido, causando stress oxidativo nas células fúngicas						X				Baixa citotoxicidade para células humanas

Artigo	Moléculas	Melhores compostos	Mecanismo de atuação	Patogénios testados								OBS
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>Asp. Niger</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Candida</i>	<i>Asp fumigatus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
Wu, J., Ni, T., Chai, X., Wang, T., Wang, H., Chen, J., ... & Jiang, Y. (2018). Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. <i>European journal of medicinal chemistry</i> , 143, 1840-1846.	duas séries de (2R,3R)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(N-substituído)-2-butanóis análogos ao voriconazol	3k	Inibição de crescimento do fungo							X		
Yurttaş, L., & Cantırk, Z. (2018). The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against <i>Candida</i> species. <i>European journal of medicinal chemistry</i> , 144, 255-261.	compostos de triazol-oxadiazol	4i	Induz a apoptose pela via das pentoses fosfato						X			todos os compostos foram determinados como não tóxicos contra células saudáveis
Nalawade, J., Shinde, A., Chavan, A., Patil, S., Suryavanshi, M., Modak, M., ... & Mhaske, P. C. (2019). Synthesis of new thiazolyl-pyrazolyl-1, 2, 3-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. <i>European journal of medicinal chemistry</i> , 179, 649-659.	derivados de tiazolil-pirazolil-1,2,3-triazol	7g-m	Inibição de vias de biossíntese do ergosterol		X		X		X		X	

Artigo	Moléculas	Melhores compostos	Mecanismo de atuação	Patógenos testados								OBS
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>Asp. Niger</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Candida</i>	<i>Asp fumigatus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
Ouf, S. A., Gomha, S. M., Eweis, M., Ouf, A. S., & Sharawy, I. A. (2018). Efficiency of newly prepared thiazole derivatives against some cutaneous fungi. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 26(12), 3287-3295.	derivados de tiazol	7c, 11a	Ação sobre a atividade da queratinase e a biossíntese de ergosterol						X			
Yadav, P., Lal, K., & Kumar, A. (2021). Antimicrobial Screening, in Silico Studies and QSAR of Chalcone-based I, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazole Hybrids. <i>Drug Research</i> , 71(03), 149-156.	Híbridos de 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituídos à base de chalcona	2g, 2u	Interação enzima-inibidor + Inibição de vias de biossíntese do ergosterol	X	X	X	X		X			
Antypenko, L., Sadykova, Z., Shabelnyk, K., Meyer, F., Kovalenko, S., Meyer, V., ... & Steffens, K. (2019). Synthesis and mode of action studies of novel {2-(3-R-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl) phenyl} amines to combat pathogenic fungi. <i>Archiv der Pharmazie</i> , 352(10), 1900092.	Derivados de 1,2,4-triazol	2, 6, 9, 10	Afeta o CYP51, logo vias de biossíntese do ergosterol				X					

Artigo	Moléculas	Melhores compostos	Mecanismo de atuação	Patógenos testados								OBS
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>Asp. Niger</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Candida</i>	<i>Asp fumigatus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
Akolkar, S. V., Nagargoje, A. A., Shaikh, M. H., Warshagha, M. Z., Sangshetti, J. N., Damale, M. G., & Shingate, B. B. (2020). New N-phenylacetamide-linked 1, 2, 3-triazole-tethered coumarin conjugates: Synthesis, bioevaluation, and molecular docking study. <i>Archiv der Pharmazie</i> , 353(11), 2000164.	Conjugados cumarínicos ligados a 1,2,3-triazol ligados por N-fenilacetamida	7a, 7b, 7d, 7e, 8b, 8e	Bom mecanismo de ligação no sítio ativo da enzima fúngica				X		X			potencial como bons candidatos para drogas orais
Biernasiuk, A., Kawczyńska, M., Berecka-Rycerz, A., Rosada, B., Gumieniczek, A., Malm, A., ... & Łączkowski, K. Z. (2019). Synthesis, antimicrobial activity, and determination of the lipophilicity of ((cyclohex-3-enylmethylene) hydrazinyl) thiazole derivatives. <i>Medicinal Chemistry Research</i> , 28(11), 2023-2036.	derivados de 1,3-tiazol	3n, 3o	Menores valores de lipofilicidade associado a melhor atividade antifúngica						X			

Artigo	Moléculas	Melhores compostos	Mecanismo de atuação	Patogénios testados								OBS
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>Asp. Niger</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Candida</i>	<i>Asp fumigatus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
Suárez-García, J., Cano-Herrera, M. A., Ramírez-Villalva, A., Fuentes-Benites, A., Zavala-Segovia, N., García-Eleno, M. A., ... & Cuevas-Yañez, E. (2021). Synthesis and Antifungal Activity Evaluation of 1-(2-Benzoyloxy-2-Phenylethyl)-1, 2, 3-Triazole Miconazole Analogs. <i>Pharmaceutical Chemistry Journal</i> , 55(5), 436-440.	1,2,3-triazol Análogos de miconazol	6, 8	Inibição de crescimento do fungo						X	X		
Ding, Z., Ni, T., Xie, F., Hao, Y., Yu, S., Chai, X., ... & Zhang, D. (2020). Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel triazole agents with strong antifungal activity against <i>Aspergillus fumigatus</i> . <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 30(4), 126951.	derivados de triazol	6m	Inibição de crescimento do fungo							X		

Artigo	Moléculas	Melhores compostos	Mecanismo de atuação	Patogénios testados								OBS
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>Asp. Niger</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Candida</i>	<i>Asp fumigatus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
Sui, Y. F., Ansari, M. F., Fang, B., Zhang, S. L., & Zhou, C. H. (2021). Discovery of novel purinylthiazolyethanone derivatives as anti-Candida albicans agents through possible multifaceted mechanisms. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 221, 113557.	derivados de puriniltiazoliletano na	8c	Danos na parede celular e ruptura da membrana + diminuição da atividade da lactato desidrogenase fúngica + aumento dos níveis de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio						X			Baixa hematotoxicidade e citotoxicidade

Artigo	Moléculas	Melhores compostos	Mecanismo de atuação	Patogénios testados								OBS
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>Asp. Niger</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Candida</i>	<i>Asp fumigatus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
Desai, N. C., Vaghani, H. V., Jethawa, A. M., & Khedkar, V. M. (2021). In silico molecular docking studies of oxadiazole and pyrimidine bearing heterocyclic compounds as potential antimicrobial agents. <i>Archiv der Pharmazie</i> , 354(10), 2100134.	1,3,4-oxadiazoles com motivo heterocíclico de 3,4-dihidropirimidina	4d	Afeta a atividade enzimática		X	X	X (4i)		X (4i)			
Mansoori, M. H., Khatik, G. L., & Mishra, V. (2018). Synthesis and pharmacological evaluation of pyridinyl-1, 3, 4-oxadiazolyl-ethanone derivatives as antimicrobial, antifungal and antitubercular agents. <i>Medicinal Chemistry Research</i> , 27(3), 744-755.	derivados de piridinil-1,3,4-oxadiazolil-etanona	6b, 6f, 6h, 6i	Boa afinidade para o local de ligação a proteínas				X		X (6d, 6j)			Agentes antimicrobianos, antifúngicos e antituberculares