

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 06/09/2024.



João Gabriel Giaretta Avesani

**Síntese e avaliação
de dimetoxichalconas halogenadas como agentes antidermatofíticos**

São José do Rio Preto

2023

João Gabriel Giaretta Avesani

**Síntese e avaliação
de dimetoxichalconas halogenadas como agentes antidermatofíticos**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Microbiologia, junto ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Orientador: Prof. Dr. Luis Octavio Regasini

São José do Rio Preto

2023

A955s Avesani, João Gabriel Giaretta
 Síntese e avaliação de dimetoxichalconas halogenadas como
 agentes antidermatofíticos / João Gabriel Giaretta Avesani. -- São José
 do Rio Preto, 2023
 75 f.

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
 Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio
 Preto
 Orientador: Luis Octavio Regasini

 1. Dermatofitos. 2. Chalconas. 3. Metoxichalconas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

JOÃO GABRIEL GIARETTA AVESANI

**Síntese e avaliação
de dimetoxichalconas halogenadas como agentes antidermatofíticos**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Microbiologia, junto ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Luis Octavio Regasini

UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Orientador

Prof.^a. Dra. Margarete Teresa Gottardo de Almeida

FAMERP – São José do Rio Preto

Prof. Dr. Lilian Cristiane Baeza

UNIOESTE – Paraná

São José do Rio Preto

06 de março de 2023

“You, me, or nobody is gonna hit as hard as life. But it ain’t how hard you hit; it’s about how hard you can get hit, and keep moving forward. How much you can take, and keep moving forward. That’s how winning is done.”

Rocky Balboa

Dedico esta dissertação à minha falecida avó Olívia Alves Giaretta († 29-10-2020), que sempre me zelou. Você vive em mim.

AGRADECIMENTOS

A elaboração e conclusão desta dissertação só foi possível graças aos esforços de várias pessoas, que juntas lutam pela pesquisa, pela ciência, pela saúde coletiva, e por um país melhor.

Agradeço ao meu orientador Luis Octavio Regasini, que mais que um excelente orientador, foi e continuará sendo um pai, um amigo, um líder, que sempre é empenhado em extrair o melhor de seus alunos e orientados. Obrigado por tudo, prometo seguir firme nesta luta, e me empenhar ao máximo para ser um excelente professor como você é.

Em especial, agradeço à minha mãe, Rita Clotilde Giaretta e ao meu pai, José Carlos Avesani, pelo apoio e torcida. Prometo dar valor a todo o apoio durante esses anos, e me tornar um profissional de excelência.

Agradeço a minha companheira Marília de Oliveira que esteve presente em todos esses momentos, me apoiando e incentivando a continuar nesta luta. Muito obrigado meu amor.

A todos os meus queridos amigos que vibraram por mim.

A toda equipe do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos - LAQ, do Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Medicina da Famerp, e do Núcleo de Proteômica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP - Araraquara, pelo apoio, acolhimento e ensinamentos.

Ao IBILCE e todos seus funcionários.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”

RESUMO

As dermatofitoses são infecções causadas por fungos queratinofílicos que acometem pele, pelos e unha. São as infecções prevalentes dentre as dermatomicoses, podendo atingir 15 a 32 % da população mundial. Dentre os fatores que corroboram o surgimento e manutenção das dermatofitoses, incluem-se idade, clima, classe socioeconômica e ocupação. Possuem um tratamento medicamentoso longo e de alto custo econômico, o qual promove alto índice de abandono, provocando recidivas e cronicidade. As chalconas são substâncias de plantas e que possuem inúmeros efeitos bioativos, principalmente antifúngico. Em trabalhos anteriores realizados pela equipe do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos – LAQ, observou atividade antifúngica de dimetoxichalconas contra *Candida* spp. No presente trabalho, buscou-se a síntese e avaliação antifúngica de 12 análogos halogenados da 2',5'-dimetoxichalcona. Em uma primeira etapa avaliou-se a atividade antifúngica por meio dos valores de concentração inibitória mínima (CIM). Os compostos **3F** e **4F** apresentaram valores de CIM de 7,8 µg/mL contra cepas de *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*. A substância **4Cl** exibiu valores de CIM de 15,6 µg/mL contra cepas de *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Microsporum canis*. Esses três compostos foram selecionados para avaliações de bioatividade adicionais (como...). O experimento de *checkerboard* indicou uma ação aditiva dos três compostos com os fármacos terbinafina, itraconazol e fluconazol, exceto **4F** que apresentou ação indiferente com o fluconazol. Para elucidar uma possível ação contra a membrana e parede celular fúngicas, foi conduzido ensaios com ergosterol e sorbitol adicionados no meio de cultura. Observou-se uma ação em membrana citoplasmática, com um aumento de 16 vezes na CIM com o meio suplementado com ergosterol. Pelo ensaio de tempo de morte foi possível verificar que **3F** e **4F** apresentaram ação fungicida, inibindo em 100% o crescimento de *T. rubrum* em 24 e 8 horas respectivamente. O composto **4Cl** exibiu ação fungistática. O ensaio de toxicidade *in vitro* foi realizado contra queratinócitos humanos (HaCaT), onde observou uma alta toxicidade e um índice de seletividade (IS) menor que 0,5. No ensaio de toxicidade *in vivo* contra larvas de *Tenebrio molitor*, as mesmas apresentaram uma taxa de 30 a 60% de sobrevivência frente as chalconas. Os resultados obtidos demonstram uma alta probabilidade no desenvolvimento de novos agentes antidermatofíticos, auxiliando assim o tratamento dessas infecções.

Palavras-chave: Dermatofitos. Chalconas. Metoxichalconas

ABSTRACT

Dermatophytoses are infections caused by keratinophilic fungi that affect the skin, hair and nails. They are the most prevalent infections among dermatomycoses, affecting 15 to 32% of the world's population. Among the factors that corroborate the emergence and maintenance of dermatophytosis, include age, climate, socioeconomic class and occupation. They have a long drug treatment and high economic cost, which promotes a high rate of abandonment, causing relapses and chronicity. Chalcones are plant substances that have numerous bioactive effects, mainly antifungal. In previous works carried out by the team of the Laboratory of Antibiotics and Chemotherapeutics - LAQ, observed antifungal activity of dimethoxychalcones against *Candida* spp. In the present work, we sought the synthesis and antifungal evaluation of 12 halogenated analogues of 2',5'-dimethoxychalcone. In a first step, the antifungal activity was evaluated using the minimum inhibitory concentration (MIC) values. Compounds **3F** and **4F** showed MIC values of 7.8 µg/mL against strains of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*. The **4Cl** substance exhibited MIC values of 15.6 µg/mL against strains of *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* and *Microsporum canis*. These three compounds were selected for further bioactivity evaluations (how...). The checkerboard experiment indicated an additive action of the three compounds with the drugs terbinafine, itraconazole and fluconazole, except **4F** which showed indifferent action with fluconazole. To elucidate a possible action against the fungal membrane and cell wall, tests were conducted with ergosterol and sorbitol added to the culture medium. An action on the cytoplasmic membrane was observed, with a 16-fold increase in MIC with the medium supplemented with ergosterol. By the time of death assay, it was possible to verify that **3F** and **4F** had a fungicidal action, inhibiting the growth of *T. rubrum* by 100% in 24 and 8 hours, respectively. Compound **4Cl** exhibited fungistatic action. The *in vitro* toxicity assay was carried out against human keratinocytes (HaCaT), where a high toxicity and a selectivity index (IS) lower than 0.5 were observed. In the *in vivo* toxicity test against *Tenebrio molitor* larvae, they showed a 30 to 60% survival rate against chalcones. The results obtained demonstrate a high probability in the development of new antidermatophytic agents, thus helping the treatment of these infections.

Keywords: Dermatophytes. Chalcone. Methoxychalcone

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Fórmula para o cálculo do Índice de Concentração Inibitória Fracionada (ICIF)	38
-----------	---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	<i>Tinea capitis</i>	16
Figura 2	<i>Tinea corporis</i>	17
Figura 3	Características macromorfológicas do <i>Trichophyton rubrum</i>	19
Figura 4	Características micromorfológicas do <i>Trichophyton rubrum</i>	19
Figura 5	Características macromorfológicas do <i>Trichophyton mentagrophytes</i>	20
Figura 6	Características micromorfológicas do <i>Trichophyton mentagrophytes</i>	20
Figura 7	Características macromorfológicas do <i>Microsporum canis</i>	21
Figura 8	Características micromorfológicas do <i>Microsporum canis</i>	21
Figura 9	Características macro do <i>Epidermophyton floccosum</i>	22
Figura 10	Características micromorfológicas do <i>Epidermophyton floccosum</i>	22
Figura 11	Modelo proposto da degradação da queratina por dermatófitos	23
Figura 12	Compostos com atividade antifúngica do trabalho de Mirzaei et al., 2020	29
Figura 13	Estrutura da 2'-hidroxichalcona do trabalho de Bila et al., 2021	30
Figura 14	Estrutura da <i>trans</i> -chalcona estudada nos trabalhos de Bitencourt et al., (2013, 2019)	30
Figura 15	Composto 4a do trabalho de Illicachi et al., 2017	31
Figura 16	Compostos com atividade antifúngica do trabalho de López et al., 2008	31
Figura 17	Estrutura da 2',4'-dimetoxichalcona e 2',5'-dimetoxichalcona	32
Figura 18	Valores de CIM e CFM do trabalho de Marques et al., 2020	33
Figura 19	Fluxograma para avaliação de efeito sinérgico dos compostos e diferentes fármacos antifúngicos	38
Figura 20	Estrutura dos 12 análogos derivados da 2',5'-dimetoxichalcona da quimioteca do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ)	42
Figura 21	Tempo de morte de <i>Trichophyton rubrum</i> CBS118892 na presença de 3F , 4F e 4CI	48
Figura 22	Viabilidade das células HaCaT frente aos compostos 3F , 4F e 4CI	49
Figura 23	Toxicidade da chalcona 3F contra larvas de <i>Tenebrio molitor</i>	50
Figura 24	Toxicidade da chalcona 4F contra larvas de <i>Tenebrio molitor</i>	51
Figura 25	Toxicidade da chalcona 4CI contra larvas de <i>Tenebrio molitor</i>	51
Figura 26	Espectro de RMN de ¹ H da chalcona 2CI (600 MHz, CDCl ₃)	69
Figura 27	Espectro de RMN de ¹ H da chalcona 3CI (600 MHz, CDCl ₃)	69
Figura 28	Espectro de RMN de ¹ H da chalcona 4CI (600 MHz, CDCl ₃)	70
Figura 29	Espectro de RMN de ¹ H da chalcona 3F (600 MHz, CDCl ₃)	70

Figura 30	Espectro de RMN de ^1H da chalcona 4F (600 MHz, CDCl_3)	71
Figura 31	Espectro de RMN de ^1H da chalcona 2Br (600 MHz, CDCl_3)	71
Figura 32	Espectro de RMN de ^1H da chalcona 3Br (600 MHz, CDCl_3)	72
Figura 33	Espectro de RMN de ^1H da chalcona 4Br (600 MHz, CDCl_3)	72
Figura 34	Espectro de RMN de ^1H da chalcona 3CF3 (600 MHz, CDCl_3)	73
Figura 35	Espectro de RMN de ^1H da chalcona 4CF4 (600 MHz, CDCl_3)	73
Figura 36	Espectro de RMN de ^1H da chalcona 4OCF3 (600 MHz, CDCl_3)	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Origem dos isolados clínicos utilizados neste estudo	36
Tabela 2	Atividade antifúngica de metoxichalconas expressa em valores de CIM e CFM ($\mu\text{g/mL}$) contra cepas de <i>Trichophyton</i> sp, <i>Microsporum</i> sp, e <i>Epidermophyton</i> sp	44
Tabela 3	Efeito sinérgico entre 3F e diferentes fármacos contra <i>Trichophyton rubrum</i> (TRCBS 118892)	45
Tabela 4	Efeito sinérgico entre 4F e diferentes fármacos contra <i>Trichophyton rubrum</i> (TRCBS 118892)	45
Tabela 5	Efeito sinérgico entre 4Cl e diferentes fármacos contra <i>Trichophyton rubrum</i> (TRCBS 118892)	46
Tabela 6	Valores de CIM expressos em ($\mu\text{g/mL}$) das metoxichalconas na presença e ausência de ergosterol	47
Tabela 7	Valores de CIM expressos em ($\mu\text{g/mL}$) das metoxichalconas na presença e ausência de sorbitol	48
Tabela 8	Toxicidade contra queratinócitos (HaCaT) e índice de seletividade (IS)	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABD	Agar Batata Dextrose
ATCC	American Type Culture Collection
Br	Bromo
CBS	Fungal Biodiversity Center
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CFM	Concentração Fungicida Mínima
CIM	Concentração Inibitória Mínima
Cl	Cloro
CSD	Caldo Sabouraud Dextrose
d	duplete
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplo duplete
DMSO	Dimetilsulfóxido
EF	<i>Epidermophyton floccosum</i>
F	Flúor
Hz	Hertz
IC₅₀	Concentração
ICIF	Índice de Concentração Inibitória Fracionária
IS	Índice de seletividade
J	Constante de acoplamento
KOH	Hidróxido de potássio
MC	<i>Microsporum canis</i>
mg	Miligrama
mL	mililitro
mmol	milimol
nm	nanômetro
O	Oxigênio
OCH₃(OMe)	metoxila
PDA	Potato dextrose agar
ppm	parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	simpleto
S	enxofre
t	tripleto
TM	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
TMS	Tetrametilsilano
TR	<i>Trichophyton rubrum</i>
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
µg/mL	microgramas por mililitro
δ_H:	deslocamento químico de hidrogênio
°C	graus Celsius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1.	Dermatofitoses.....	15
1.2.	Aspectos Biológicos dos Dermatófitos.....	18
1.3.	Importância clínica das micoses superficiais e dados epidemiológicos.....	24
1.4.	Fármacos Antifúngicos e Tratamento de Dermatofitoses.....	26
1.5.	Mecanismos de resistência	28
1.6.	Chalconas e seus análogos.....	29
2	JUSTIFICATIVA.....	32
3	OBJETIVOS.....	34
3.1.	Objetivo geral.....	34
3.2.	Objetivos específicos	34
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4.1.	Procedimentos químicos gerais.....	35
4.2.	Síntese	35
4.3.	Microrganismos	36
4.4.	Preparo dos inóculos e diluição dos compostos.....	36
4.5.	Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM).....	37
4.6.	Análise de efeito da combinação das dimetoxichalconas com fármacos antifúngicos pela metodologia de <i>checkerboard</i>	37
4.7.	Análise do modo de ação contra membrana e parede celular fúngica	38
4.8.	Tempo de morte	39
4.9.	Ensaio de toxicidade contra queratinócitos.....	39
4.10.	Toxicidade contra larvas de <i>Tenebrio molitor</i>	40
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1.	Metoxichalconas.....	41
5.2.	Atividade antifúngica das metoxichalconas contra dermatófitos.....	42
5.3.	Atividade antifúngica da combinação de metoxichalconas com fármacos antifúngicos.....	45
5.4.	Ação das metoxichalconas em membrana citoplasmática e parede celular fúngica.....	46
5.5.	Tempo de morte de <i>Trichophyton rubrum</i> (CBS).....	48

5.6.	Ensaio de toxicidade contra queratinócitos humanos (HaCaT)	49
5.7.	Toxicidade contra larvas de <i>Tenebrio molitor</i>	50
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE A: ANÁLISES DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. Dermatofitoses

As infecções por fungos são classificadas quanto ao envolvimento tecidual e ao modo de entrada do parasito no hospedeiro. Podem ser categorizadas como superficiais, cutâneas e subcutâneas, ou ainda sistêmicas, podendo adentrar ao hospedeiro por traumas ou inalação. Segundo Zaitz, as micoses superficiais, ou dermatomicoses, podem ser classificadas em: superficiais propriamente ditas e superficiais cutâneas. As superficiais propriamente ditas são aquelas que acometem a camada córnea da pele e a cutícula do pelo, sem provocar nenhuma, ou resposta imunológica baixíssima. Este fato auxilia na promoção de uma infecção crônica e assintomática. Incluem nesta classificação a pitiríase versicolor, piedra branca, piedra preta e tinha negra. As micoses superficiais cutâneas acometem os pelos, a pele e as unhas, e seus agentes etiológicos são os dermatófitos, leveduras do gênero *Candida* e fungos filamentosos não dermatófitos hialinos ou demáceos (MARKANTONATOU et al., 2023; WEITZMAN et al., 1995; ZAITZ et al., 2010).

Os dermatófitos constituem um grupo de fungos queratinofílicos que utilizam a queratina presente na pele, pelos e unha, como fonte de aminoácidos. Esses fungos pertencem ao filo Ascomycota, a classe Eurotiomycetes, a ordem Onygenales e a família Arthrodermataceae. Atualmente existem sete gêneros de dermatófitos: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Nannizzia*, *Paraphyton*, *Lophophyton*, *Microsporum*, e *Arthroderma*. Os três principais gêneros de fungos dermatófitos de interesse clínico são: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* (ARAYA et al., 2020; HOOG et al., 2017; WEITZMAN et al., 1995).

Algumas espécies de dermatófitos vivem no solo e são denominadas geofílicas (Exemplo: *Microsporum gypseum*), outras vindas de animais são chamadas zoofílicas (Exemplo: *Microsporum canis*) e aquelas que acometem preferencialmente o homem, antropofílicas (Exemplo: *Trichophyton rubrum*). Os dermatófitos antropofílicos são os mais bem adaptados ao homem, e são facilmente transmitidos entre os mesmos. Isso se dá pelo longo tempo de interações e adaptações entre os dermatófitos e o homem que ocorrem desde sua origem. Algumas adaptações que ocorreram e foram de suma importância foram: crescimento à temperatura corporal, penetração das barreiras, lise e absorção dos tecidos e nutrientes, respectivamente, por meio de enzimas e resistência ao sistema imunológico (GNAT et al., 2019; KÖHLER et al., 2017).

As espécies zoofílicas também tem uma relativa facilidade de acometerem os humanos, por infectarem mamíferos, e pela relação cotidiana com os mesmos. Alguns relatos na literatura demonstram que animais domésticos como cães, gatos, porquinho-da-india, etc, são reservatórios de dermatófitos e promovem micoses crônicas aos humanos e vice-versa. Isto se dá pelo contato contínuo entre animal e homem, e pelo difícil tratamento das micoses nos animais (falta de controle sob os animais de estimação, pelos, dificuldade em administrar os fármacos). Geralmente causam infecções mais agudas e com sintomas inflamatórios mais expressivos do que os agentes antropofílicos (BAUMGARDNER et al., 2017; NEVES et al., 2018).

Os dermatófitos classificados como geofílicos são adaptados ao solo, e um fato que explica fungos queratinofílicos vivendo nos solos é a presença de massas de origem animal, e solos fertilizados, como em fazendas e jardins. Essas espécies, convivendo e competindo com outros microrganismos, apresentam características adaptativas que provocam infecções mais agressivas e agudas, assim como as zoofílicas (SHAMSIZADEH et al., 2022).

Dentre os dermatófitos, os do gênero *Microsporum* têm predileção por pele e pelos, já os do gênero *Epidermophyton*, por pele e unha, os dermatófitos pertencentes ao gênero *Trichophyton* infectam tanto pele e pelos, quanto as unhas (GRÄSER et al., 2018; ZAITZ et al., 2010).

As manifestações clínicas causada pelos dermatófitos variam conforme o local de infecção, por exemplo, a *Tinea capitis* ou Tinha do couro cabeludo provoca a queda dos cabelos e inflamação pontual ou múltipla (**Figura 1**), a *Tinea corporis* ou Tinha do corpo (**Figura 2**) gera lesões anulares, de crescimento centrífugo e cura central (LIN et al., 2021; ZAITZ et al., 2010).

Figura 1. *Tinea capitis*



Fonte: CDC-PHIL, ID: 17577.

Figura 2. *Tinea corporis*



Fonte: Fiocco et al., 2022.

As micoses superficiais são uma das formas de infecção mais comuns prevalentes no globo, podendo atingir de 15 a 32 % da população mundial. (ALEMAYEHU et al., 2016; ALMEIDA et al., 2009; HAVLICKOVA et al., 2008).

A maioria dos estudos focados na epidemiologia das micoses cutâneas, tem por agente etiológico, os dermatófitos (60–90 %), seguido pelas leveduras (5–30 %) e os fungos filamentosos não-dermatófitos (FFND) (3–12 %) (ALMEIDA et al., 2009; NASR et al., 2015).

As micoses em geral, são de difícil tratamento, pois os fungos apresentam muitas semelhanças bioquímicas com os animais, este fato se dá pela relação filogenética, que mostra uma ancestralidade em comum entre os reinos Fungi e Animalia. Assim os fungos apresentam poucos sítios de ação seletiva para os fármacos antifúngicos, e estes causam inúmeros efeitos adversos para os humanos. No caso dos dermatófitos, além de terem um crescimento lento, suas hifas se propagam pelos tecidos, tornando o tratamento longo, e promovendo um alto índice de abandono pelos pacientes (RAJAGOPALAN et al., 2018).

Tratamentos auxiliares para as dermatofitoses são de interesse clínico, pois os fármacos antifúngicos têm mecanismos de ação similares, e qualquer substância que acelere o tratamento, e o torne mais eficiente, tem grande importância clínica e impacto na qualidade de vida do paciente (GUPTA et al., 2019a).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da atividade antifúngica dos doze compostos testados são promissores, levando a seleção de um três mais potentes (**3F**, **4F** e **4Cl**). No ensaio para avaliar a ação aditiva com os fármacos terbinafina, fluconazol e itraconazol, os compostos selecionados demonstram ação aditiva, somente o **4F** apresenta ação indiferente com o fluconazol. Quanto ao tempo de morte, os compostos fluorados **4F** e **3F** apresentam ação fungicida, inibindo em 100% o crescimento de *T. rubrum* em 8 horas e 24 horas, respectivamente. O composto **4Cl** apresenta ação fungistática, e não apresenta efeito letal contra *T. rubrum*. As chalconas selecionadas apresentam ação em membrana citoplasmática e não agem em parede celular fúngica.

Os resultados de toxicidade contra queratinócitos humanos (HaCaT) demonstram uma alta toxicidade e baixa seletividade dos compostos selecionados. O ensaio *in vivo* demonstra uma menor toxicidade, similar ao fármaco de referência no tratamento de dermatofitoses, terbinafina. Este fato elucida uma possível toxicidade aceitável em um organismo vivo, aumentando as chances de algum destes compostos se tornar algum fármaco no auxílio do tratamento das dermatofitoses. É conclusivo que se torna necessário novos ensaios de toxicidade em outros modelos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para elucidar a segurança destes compostos. Além de novos ensaios para investigar e esclarecer o mecanismo de ação destas dimetoxichalconas.

REFERÊNCIAS

ABASTABAR, Mahdi et al. In vitro activities of 15 antifungal drugs against a large collection of clinical isolates of *Microsporum canis*. **Mycoses**, Iran, v. 62, p. 1069–1078, 2019.

ALEMAYEHU, Alem et al. Prevalence and Etiologic Agents of Dermatophytosis among Primary School Children in Harari Regional State, Ethiopia. **Journal of Mycology**, Ethiopia, v. 2016, p. 1-5, 2016.

ALI MALAYERI, Fardim et al. Antifungal agents: polyene, azole, antimetabolite, other and future agents. **Journal of Basic Research in Medical Sciences**, Iran, v. 5, p. 48-55, 2018.

ALMEIDA, Livia et al. Resposta in vitro de fungos agentes de micoses cutâneas frente aos antifúngicos sistêmicos mais utilizados na dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, p. 249–255, 2009.

ARAÚJO, Magnollya et al. Pés de risco para o desenvolvimento de ulcerações e amputações em diabéticos. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, Brazil, v. 10, p.19-28, 2009.

ARAYA, Shambel et al. Epidemiology of Dermatophyte and Non-Dermatophyte Fungi Infection in Ethiopia. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, Ethiopia, v. 13, p. 291-297, 2020.

ARENAS, Roberto et al. Onicomicose na infância: uma perspectiva atual com ênfase na revisão do tratamento. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Brasil, v. 79, p. 225-232, 2004.

BALDO, Aline et al. Mechanisms of skin adherence and invasion by dermatophytes. **Mycoses**, Belgium, v. 55, p. 218–223, 2011.

BARBEDO, Leonardo et al. Candidíase. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, Brasil, v. 22, p. 22-38, 2010.

BARROSO, L. C. **Dermatofitoses em pessoas atendidas em um serviço público de micologia de Manaus/AM: Epidemiologia e possíveis fontes de infecção**. 2017. 84 p. Dissertação (Mestrado em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia) - Instituto Leônidas e Maria Deane, Manaus, 2017.

BAUMGARDNER, Dennis et al. Fungal Infections From Human and Animal Contact. **Journal of Patient-Centered Research and Reviews**, v. 4, p. 78-89, 2017.

BAVEJA, Sukriti et al. Copper-impregnated socks: A novel therapeutic option for combating occupational dermatophytosis. **Medical Journal Armed Forces India**, India, v. 77, p. 437-443, 2021.

BIERNASIUK, Anna et al. Clove Essential Oil and Its Main Constituent, Eugenol, as Potential Natural Antifungals against *Candida* spp. Alone or in Combination with Other Antimycotics Due to Synergistic Interactions. **Molecules**, v. 28, p. 215, 2022.

BILA, Níura et al. 2-Hydroxychalcone as a Potent Compound and Photosensitizer Against Dermatophyte Biofilms. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Brasil, v. 11, 2021

BONTEMS, Olympia et al. Epidemiology of Dermatophytoses in Switzerland According to a Survey of Dermatophytes Isolated in Lausanne between 2001 and 2018. **Journal of Fungi**, Switzerland, v. 6, 2020

BRILHANTE, Raimunda et al. Tinea capitis in dermatology center in the city of Fortaleza, Brazil: The role of *Trichophyton tonsurans*. **International Journal of Dermatology**, v. 43, p. 575-579, 2004.

BURMESTER, Anke et al. Indian Trichophyton mentagrophytes squalene epoxidase erg1 double mutants show high proportion of combined fluconazole and terbinafine resistance. **Mycoses**, v. 63, p. 1175-1180, 2020.

CASTAÑO, Lina Fernanda et al. New chalcone-sulfonamide hybrids exhibiting anticancer and antituberculosis activity. **European journal of Medicinal Chemistry**, v. 176. P. 50-60, 2019.

CASTRO, Ricardo Dias et al. Antifungal activity and mode of action of thymol and its synergism with nystatin against *Candida* species involved with infections in the oral cavity: an in vitro study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, p. 417-423, 2015.

CERVELATTI, Eliane et al. Molecular cloning and characterization of a novel ABC transporter gene in the human pathogen *Trichoyton rubrum*. **Medical Mycology**, v. 44, p. 141-147, 2006.

COSTA, Milce et al. Epidemiologia e etiologia das dermatofitoses em Goiânia, GO, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina TYropical**, Uberaba, v. 35, p. 19-22, 2002.

COSTA-ORLANDI, Caroline Barcelos et al. Incorporation of Nonyl Nanostructured Lipid Systems : Effective Alternative for Maintaining Anti-Dermatophytic and Antibiofilm Activities and Reducing Toxicity At High Concentrations. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 2020.

CUNHA, Geanne M et al. Cytotoxic activity of chalcones isolated from lonchocarpus sericeus (pocr.) kunth. **Phytotherapy Research**, v.17, p. 155-159, 2003.

DALLA LANA, Daiane Flores et al. Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento. **Clinical and Biomedical Research**, vol. 36, p. 230-241, 2016.

DE OLIVEIRA PEREIRA, Fellipe et al. The prevalence of dermatophytoses in Brazil: a systematic review. **Journal of Medical Microbiology**, Brasil, v. 70, 2021.

DE SOUZA, Patrícia Canteri et al. *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae) as an alternative host to study fungal infections. **Journal of Microbiological Methods**, v. 118, p. 182–186, 2015.

DE SOUZA, Patrícia Canteri et al. An Invertebrate Host to Study Fungal Infections, Mycotoxins and Antifungal Drugs: *Tenebrio molitor*. **Journal of Fungi**, v. 4, p. 125-139, 2018.

DENG, Weiwei et al. Differential gene expression in HaCaT cells may account for the various clinical presentation caused by anthropophilic and geophilic dermatophytes infections. **Mycoses**, v. 12, p. 389-399, 2019.

DINH, Hue Dinh et al. Microbiology's next top model: *Galleria* in the molecular age. **Pathogens and Disease**, v. 79, 2021.

DOAN, Tan Nhut et al. Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of a Novel Series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and Allylic Chalcones. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 2, p. 282–8, 2011.

DURAN, Nizami et al. New chalcone derivatives as effective against SARS-CoV-2 agent. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, 2021.

EBERT, Andreas et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. **Mycoses**, v. 63, p. 717-728, 2020.

ELEWSKI, Boni Elizabeth. Tinea capitis: a current perspective. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 4, p. 1-20, 2000.

ELKHALIFA, Dana et al. A comprehensive review on the antiviral activities of chalcones. **Journal of Drug Targeting**, v. 29, p. 403-419, 2021.

ESCALANTE, Andre et al. Evidence for the mechanism of action of the antifungal phytolaccoside B isolated from *Phytolacca tetramera* Hauman. **Journal of Natural Products**, v. 71, p. 1720-1725, 2008.

FIOCCO, Zeno et al. Disseminated tinea corporis under baricitinib therapy for atopic dermatitis. **Dermatologic Therapy**, v. 35, 2022.

FULLER, Claire et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014. **British Journal of Dermatology**, v.171, p. 454-463, 2014.

FUULLER, Claire. Changing face of tinea capitis in Europe. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 22, p. 115-118, 2009.

GAURAV, Vishal et al. Terbinafine resistance in dermatophytes: Time to revisit alternate antifungal therapy. **Journal of Medical Mycology**, v. 31, 2020.

GHANNOUM, Mahmoud. Azole resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. **Journal of the American Podiatric Medical Association**, v. 106, p. 79-86, 2016

GHANNOUM, Mahmoud et al. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, p. 501–17, 1999.

GIUNTI, Sebastián et al. Drug discovery: Insights from the invertebrate *Caenorhabditis elegans*. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 9, 2021.

GNAT, Sebastian et al. Host- and pathogen-dependent susceptibility and predisposition to dermatophytosis. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, p. 823-836, 2019.

GRÄSER, Yvonne et al. New insights in dermatophyte research. **Medical Mycology**, v. 56, p. S2-S9, 2018.

GUAZELLI, Carla et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperidin methyl chalcone in experimental ulcerative colitis. **Chemico-Biological Interactions**, v. 333, 2021.

GUERRA, Felipe Queiroga Sarmiento et al. Evaluation of antifungal activity and mode of action of new coumarin derivative, 7-hydroxy-6-nitro-2H-benzopyran-2-one, against *Aspergillus spp.* **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

GUPTA, Aditya et al. Emerging drugs for the treatment of onychomycosis. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 24, p. 213-220, 2019a.

GUPTA, Aditya et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. **International Journal of Dermatology**, v. 39, p. 746–53, 2000.

GUPTA, Aditya et al. Global perspectives for the management of onychomycosis. **International Journal of Dermatology**, v. 58, p. 1118-1129, 2019b.

HASHEMIAN Seyed Mohammad et al. Caspofungin: a review of its characteristics, activity, and use in intensive care units. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 18, p. 1213-1220, 2020.

HAVLICKOVA, B.; CZAICA, V. A.; FRIEDRICH, M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. **The Authors Journal Compilation**, Berlin, Alemanha, p. 2–15, 2008.

HAY, RJ. Tinea Capitis: Current Status. **Mycopathologia**, v. 182, p. 87-93, 2017.

HEIDRICH, D. **Dermatofitoses: Estudo de 16 anos na região metropolitana no sul do Brasil**. 2013. 64 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

HOOG, Sybren et al. Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. **Mycopathologia**, v. 182, p. 5-31, 2017.

HOLMES, A. R et al. Targeting efflux pumps to overcome antifungal drug resistance. **Future Medicinal Chemistry**, v. 8, p.1485–501, 2016.

HSIEH, A. A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis. **Journal of Medical Mycology**, v. 29, p. 352-355, 2019.

HUANG, Meiling et al. The Role of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in the Inhibition of Trichophyton rubrum Growth by HaCaT Cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2020, 2020.

HUANG, Zhe-Hao et al. Screening of chalcone analogs with anti-depressant, anti-inflammatory, analgesic, and COX-2-inhibiting effects. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, 2020.

ILLICACHI, Luis Alberto et al. Synthesis and DFT Calculations of Novel Vanillin-Chalcones and Their 3-Aryl-5-(4-(2-(dimethylamino)-ethoxy)-3-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbaldehyde Derivatives as Antifungal Agents. **Molecules**, v. 22, 2017.

JACOB, Tiago et al. Heat Shock Protein 90 (Hsp90) as a Molecular Target for the Development of Novel Drugs Against the Dermatophyte *Trichophyton rubrum*. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, 2015.

JAIN, Swati et al. Current Trends of Dermatophytosis in Eastern Odisha. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 12, p. 10-14, 2020.

JASKIEWICZ, Maciej et al. Antimicrobial Activity of Selected Antimicrobial Peptides Against Planktonic Culture and Biofilm of *Acinetobacter baumannii*. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 11, p. 317–324, 2019.

JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. 561 p.

JORDÁ, Tania et al. Regulation of Ergosterol Biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genes**, v. 11, 2020.

JOTHI, Ravi et al. Alteration of Cell Membrane Permeability by Cetyltrimethylammonium Chloride Induces Cell Death in Clinically Important *Candida* Species. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, 2022.

KHURANA, Ananta et al. Antifungal resistance in dermatophytes: recent trends and therapeutic implications. **Fungal Genetics and Biology**, v. 132, 2019.

KLEPSE, Michael et al. Influence of test conditions on antifungal time-kill curve results: proposal for standardized methods. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, p. 1207-1212, 1998.

KONG, Xue et al. Antifungal Susceptibility and Mutations in the Squalene Epoxidase Gene in Dermatophytes of the *Trichophyton mentagrophytes* Species Complex. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, 2021.

KÖHLER, Julia et al. Fungi that Infect Humans. **Microbiology Spectrum**, v. 5, 2017.

KUMAR, Nishanth et al. Activity and synergistic interactions of stilbenes and antibiotic combinations against bacteria in vitro. **World Journal Microbiology and Biotechnology**, v. 26, p. 3143-3150, 2012.

LEWIS, James 2nd et al. Fungicidal versus Fungistatic: what's in a word? **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 9, p. 927-935, 2008.

LIN, Belinda Bin et al. Multiplex RT-PCR provides improved diagnosis of skin and nail dermatophyte infections compared to microscopy and culture: a laboratory study and review of the literature. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 101, 2021.

LÓPEZ, S. N et al. In vitro antifungal evaluation and structure–activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 9, p.1999–2013, 2001.

LOZOYA-PÉREZ, Nancy et al. *Tenebrio molitor* as an Alternative Model to Analyze the *Sporothrix* Species Virulence. **Infection and Drug Resistance**, v. 2021, p. 2059-2072, 2021.

MADIGAN, M.T.; MARTINKO, J.M.; DUNLAP, P.V.; CLARK, D.P. **Microbiologia de Brock**. 14. ed., Porto Alegre: Artmed, 2016.

MAHAPATRA, Debarshi et al. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: structural and pharmacological perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.92, p. 839-865, 2015.

MALLICK, Sanjay et al. Current mycological profile of dermatophytosis in a tertiary care set up in North Bengal. **Journal of Pakistan Association of Dermatologists**, vol. 25, p. 35-39, 2016.

MALTA, Deborah Carvalho et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, v. 22, 2019.

MANI-LÓPEZ, Emma et al. A review of the methods used to determine the target site or the mechanism of action of essential oils and their components against fungi. **SN Applied Sciences**, vol. 44, 2021.

MARKANTONATOU, Anthi-Marina et al. Dermatophytic Biofilms: Characteristics, Significance and Treatment Approaches. **Journal of Fungi**, vol. 9, p. 228, 2023.

MARQUES, Beatriz C. et al. Methoxychalcones: Effect of methoxyl group on the antifungal, antibacterial and antiproliferative activities. **Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 881-891, 2020.

MARTINEZ, Roberto. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 449-460, 2006.

MARTINEZ-ROSSI, Nilce et al. Pathogenesis of Dermatophytosis: Sensing the Host Tissue. **Mycopathologia**, vol. 182, p. 215-227, 2017.

MARTINEZ-ROSSI, Nilce et al. State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. **Journal of Fungi**, vol. 7, p. 629, 2021.

MEYER, Brian et al. Brine Shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, p. 31-4, 1982.

MEZZARI, Adelina et al. Prevalência de Micoses Superficiais e Cutâneas em Pacientes Atendidos Numa Atividade de Extensão Universitária. **Revista Brasileira da Ciência da Saúde**, v. 21, p. 151-156, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Dermatologia na Atenção Básica de Saúde. CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA. Brasília: Ed. **Ministério da Saúde**, 2002.

MIRZAEI, Hassan et al. Indole-derived chalcones as anti-dermatophyte agents: In vitro evaluation and in silico study. **Computacional Biology and Chemistry**, vol. 84, 2020.

MOREIRA, Carlos Jorge da Silva. **Deciphering novel targets for antifungal drugs: ionic liquids as triggers of alternative pathways for cell wall integrity in filamentous fungi**. 2015. Dissertação (Tese de mestrado em Microbiologia Aplicada) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências, Lisboa, 2015.

MOSKALUK, Alex et al. Current Topics in Dermatophyte Classification and Clinical Diagnosis. **Pathogens**, vol. 11, p. 957, 2022

MUKHERJEE, Pranab et al. Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 47, p. 82-86, 2003.

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

NASCENTES, Julyanna Andrade Silva. **Síntese e avaliação de metoxichalconas como agentes antidermatofíticos**. Orientador: Prof. Dr. Luis Octavio Regasini. 2022. 135 p. Dissertação (Doutorado em Microbiologia) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, [S. l.], 2022.

NASR, Abir et al. Epidemiology of superficial mycoses in Northern Greece: a 4-year study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, vol. 30, p. 837-9, 2015.

NENOFF, Pietro et al. Mycology - an update. Part 1: Dermatophytes: causative agents, epidemiology and pathogenesis. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, vol. 12, p. 188-209, 2014a.

NENOFF, Pietro et al. Mycology - an update Part 2: Dermatophytes: clinical picture and diagnostics. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, vol. 12, p. 749-77, 2014b.

NENOFF, Pietro et al. Mycology - an update Part 3: Dermatophytes: topical and systemic therapy. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, vol. 13, p. 387-410, 2015.

NEVES, Juan et al. The presence of dermatophytes in infected pets and their household environment. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 06, p. 1747-1753, 2018.

O'BRIEN, Jonh et al. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **European Journal of Biochemistry**, v. 267, p. 5421-26, 2000.

OKOLO, Emelda et al. New chalcone derivatives as potential antimicrobial and antioxidant agent. **Scientific Reports**, 2021 vol. 11, p. 21781, 2021.

OLIVEIRA, Josenildo Rodrigues et al. Pitiríase Versicolor. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 77, p. 611-618, 2002.

OSBORNE, Colin et al. Amino Acid Substitution in *Trichophyton rubrum* Squalene Epoxidase Associated with Resistance to Terbinafine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 19, p. 2840-2844, 2005.

OUYANG, Yang et al. Chalcone Derivatives: Role in Anticancer Therapy. **Biomolecules**, vol. 11, p. 894, 2021.

PANDA, Atulya et al. Niacin esters of chalcones with tumor-selective properties. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, vol. 31, p. 1451-1456, 2016.

PAVAN, Fernando et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 45, p. 1898-1905, 2010.

PIPPI, Bruna et al. New insights into the mechanism of antifungal action of 8-hydroxyquinolines. **Saudi Pharmaceutical Journal**, vol. 27, p. 41-48, 2019.

PIRES, Carla et al. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, vol. 89, p. 259-264, 2014.

POOJARY, Shital et al. Topical antifungals: a review and their role in current management of dermatophytoses. **Clinical Dermatology Review**, vol. p. 24–29, 2017.

QIN, Hua-li et al. Chalcone hybrids as privileged scaffolds in antimalarial drug discovery: A key review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 193, p. 112215, 2020.

RADHA, Hasoon et al. Improvement of the Selectivity Index (SI) and Cytotoxicity Activity of Doxorubicin Drug by *Panax ginseng* Plant Extract. **Archives of Razi Institute**, vol. 76, p. 659-666, 2021.

RAJAGOPALAN, Murlidhar et al. Expert Consensus on The Management of Dermatophytosis in India (ECTODERM India). **BMC Dermatology**, vol. 18, p. 6, 2018.

REVIE, Nicole et al. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. **Current Opinion in Microbiology**, vol. 45, p. 70-76, 2018.

SACHELI, Rosalie et al. Antifungal Resistance in Dermatophytes: Genetic Considerations, Clinical Presentations and Alternative Therapies. **Journal of Fungi**, vol. 7, p. 983, 2021.

SAHNI, Kanika et al. Newer topical treatments in skin and nail dermatophyte infections. **Indian Dermatology Online Journal**, vol. 9, p. 149–158, 2018.

SAHOO, Alok et al. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. **Indian Dermatology Online Journal**, vol. 7, p. 77-86, 2016.

SARDANA, Kabir et al. Immunopathogenesis of Dermatophytoses and Factors Leading to Recalcitrant Infections. **Indian Dermatology Online Journal**, vol. 12, p. 389-399, 2021.

SHAMSIZADE, Forough et al. In vitro activities of 8 antifungal agents against geophilic dermatophyte isolates. **Mycoses**, vol. 65, p. 255-262, 2022.

SIDRIM, José Julio Costa et al. *Trichophyton tonsurans* strains from Brazil: phenotypic heterogeneity, genetic homology, and detection of virulence genes. **Canadian Journal of Microbiology**, vol. 59, p. 754-60, 2013.

SILVA, Larissa et al. Identification and antifungal susceptibility of fungi isolated from dermatomycoses. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, p. 633–40, 2013.

SILVA, Lauriene et al. Atividade fungicida de plantas do cerrado contra micoses superficiais e cutâneas. **Revista Saúde e Meio Ambiente – Resma**, v. 6, p. 1-16, 2018.

SITTART, José Alexandre et al. Prevalência das dermatoses em pacientes da 4ª idade. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 6, p. 125-129, 2008.

SIVAKUMAR, Ponnurengam et al. Antifungal Activity, Mechanism and QSAR Studies on Chalcones. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 74, p. 68–79, 2009.

SOARES, Luciana Arantes et al. Anti-trichophyton activity of protocatechuates and their synergism with fluconazole. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, vol. 2014, 2014.

SOOKNUAL Pichjira et al. Synthesis and neuroprotective effects of novel chalcone-triazole hybrids. **Bioorganic Chemistry**, vol. 105, 2020.

SOUZA, Eliane et al. Frequência de onicomicoses por leveduras em Maringá, Paraná, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, p.151-156, 2007.

STONE, Neil et al. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. **Drugs**, vol. 76, p. 485-500, 2016.

TRIFAN, Adriana et al. Honokiol and Magnolol: Insights into Their Antidermatophytic Effects. **Plants**, vol. 10, 2021.

VENTURA, Thatiana et al. Antimycobacterial and anti-inflammatory activities of substituted chalcones focusing on an anti-tuberculosis dual treatment approach. **Molecules**, v. 20, p. 8072-8093, 2015.

VERMA, Shyam et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. **Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology**, vol. 87, p. 154-175, 2021.

WANG, Fu-Cheng et al. Synthesis and cytotoxic activity of chalcone analogues containing a thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl group as the A-ring or B-ring. **Bioorganic Chemistry**, vol. 94, 2020.

WANG, Ruojun et al. Invasive dermatophyte infection: A systematic review. **Mycoses**, vol. 64, p. 340-348, 2021.

WEITZMAN, Irene et al. The dermatophytes. **Clinical Microbiology Reviews**, vol. 8, p. 240-259, 1995.

WHITE, Theodore et al. Fungi on the skin: dermatophytes and *Malassezia*. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, vol. 4, 2014.

WIEDERHOLD, Nathan et al. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. **Infection and Drug Resistance**, vol. 10, p. 249-259, 2017.

WU, Jun et al. A chalcone derivative reactivates latent HIV-1 transcription through activating P-TEFb and promoting Tat-SEC interaction on viral promoter. **Scientific Reports**, vol. 7, 2017.

XU, Man et al. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. **Bioorganic Chemistry**, vol. 91, 2019.

YADAV, Neesha et al. Antimalarial Activity of Newly Synthesized Chalcone Derivatives In Vitro. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 80, p. 340-347, 2012.

ZAHARA, Kulsoom et al. Isolation and Identification of Bioactive Compounds from *Bidens* spp. Using HPLC-DAD and GC-MS Analysis and Their Biological Activity as Anticancer Molecules. **Molecules**, vol. 27, p. 1927, 2022.

ZAITZ, Clarisse et al. **Compêndio de micologia médica**. 2ª. ed. [S. l.]: Guanabara Koogan, 2010. 456 p.

ZHUANG, Chunlin et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, p. 7762-7810, 2017.