

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 08/03/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Câmpus de São José do Rio Preto

Paulo de Tarso da Costa

**Síntese, atividade antimicrobiana e toxicidade de curcuminoides
tiofênicos**

São José do Rio Preto
2024

Paulo de Tarso da Costa

**Síntese, atividade antimicrobiana e toxicidade de curcuminoides
tiofênicos**

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
Coorientadora: Prof. Dr. Margarete Teresa
Gottardo de Almeida

São José do Rio Preto
2024

C837s Costa, Paulo de Tarso da
 Síntese, atividade antimicrobiana e toxicidade de curcuminoides
 tiofênicos / Paulo de Tarso da Costa. -- São José do Rio Preto, 2024
 84 p. : tabs., fotos

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
 Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio
 Preto

 Orientador: Luis Octavio Regasini

 Coorientadora: Margarete Teresa Gottardo de Almeida

 1. Microbiologia. 2. Antifúngico. 3. Curcumina. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade
Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto.

Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Paulo de Tarso da Costa

**Síntese, atividade antimicrobiana e toxicidade de
curcuminoides tiofênicos**

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 – Campus de São José do Rio Preto
Orientador

Prof^a. Dr^a. Jupyracyara Jandyra de Carvalho Barros
Universidade Federal de Catalão

Prof^a. Dr^a. Marcia Regina von Zeska Kress
Universidade de São Paulo

São José do Rio Preto
08 de Março de 2024

" Growin' like a Baobab tree

Of life on fertile ground, ancestors put me on game"

- KNOWLES, B. Black Parade (2019)

AGRADECIMENTOS

O caminho para a elaboração deste trabalho não foi percorrido apenas por mim; longe disso. Uma imensa rede de apoio tornou possível que eu me tornasse o primeiro da minha família a cursar graduação e agora pós-graduação. A todos que caminharam ao meu lado nessa jornada, expresso minha profunda gratidão e dedico este trabalho ao nosso esforço coletivo.

À minha mãe, Alaides da Conceição Santos, cuja força admirável construiu a base para que eu pudesse receber a melhor educação e suporte possível.

À minha irmã, Adilene Santos Pereira, que esteve comigo desde o início e foi a primeira a me mostrar a importância da educação.

Ao meu irmão, Fernando Santos Pereira, que me viu crescer, me guiou e me apoiou até hoje.

Aos meus sobrinhos, Davi Miguel e Enzo Emanuel, que, apesar da distância, caminham comigo a cada passo.

Ao meu orientador, Dr. Luis Octávio Regasini, pela inspiração como profissional, pela amizade e pelos ensinamentos acadêmicos e pessoais. Ele me mostrou que o ponto de partida fala sobre a dificuldade do caminho, mas não sobre o destino.

À professora Dr^a Jupyracyara Jandyra de Carvalho Barros, por fazer parte desta banca, mas também pela primeira oportunidade, pela amizade cultivada, pelo afeto compartilhado e por me inspirar com sua sabedoria e bondade, motivando-me todos os dias a ser a melhor pessoa que posso ser.

A todos os meus colegas do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos que me acolheram, ensinaram, ajudaram e tornaram este trabalho possível - pessoas completamente diferentes e, ao mesmo tempo, igualmente especiais.

A Universidade Federal de Catalão (UFCat) e ao Laboratório de Bioquímica e Microbiologia (LABIM) pela minha formação e por todas as experiências que tornaram esse trabalho possível.

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 infecções fúngicas representam um desafio global de saúde pública devido à sua ampla incidência e ao seu risco epidemiológico. A diversidade de agentes etiológicos dessas infecções impõe uma ameaça significativa à saúde e segurança alimentar em todo o mundo. Especialmente preocupante é a crescente incidência dessas infecções em indivíduos imunocomprometidos, destacando a necessidade urgente de desenvolvimento de agentes antifúngicos novos, especialmente contra as infecções sistêmicas, incluindo as do Sistema Nervoso Central, que enfrentam desafios devido à resistência aos fármacos. Neste contexto, a curcumina e os curcuminoides emergem como promissores devido às suas propriedades antimicrobianas, impulsionando a investigação de sua aplicabilidade clínica. Esse estudo teve como objetivo avaliar as propriedades químicas e biológicas de curcuminoides monocetônicos e sua potencial aplicação terapêutica. Os resultados revelaram que os análogos tiofênicos apresentaram maior viabilidade sintética em comparação aos análogos benzênicos, requerendo menos etapas de purificação. Além disso, não apresentaram atividade contra bactérias ácido lácticas (BAL), sem inibição do crescimento a 500 µg/mL. Os curcuminoides tiofênicos exibiram atividade antifúngica similar aos seus análogos benzênicos, com uma concentração mínima inibitória (CIM) contra *Candida albicans* (ATCC 14053), *Cryptococcus gattii* (Isolado Clínico) e *Trichophyton* sp. (Isolado Clínico) variando de 1,9 µg/mL a 62,5 µg/mL, sugerindo que esses análogos estabelecem uma relação bioisostérica clássica de anéis. Esses resultados destacam o potencial dos análogos tiofênicos como candidatos promissores para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos, oferecendo características *druglikeness* adequadas, incluindo os parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

Palavras-chave: Antifúngico. Curcumina. *Candida albicans*. *Cryptococcus gattii*. *Trichophyton* sp.

ABSTRACT

Fungal infections represent a global public health challenge due to their widespread incidence and epidemiological risk. The diversity of etiological agents of these infections poses a significant threat to health and food safety worldwide. Of particular concern is the increasing incidence of these infections in immunocompromised individuals, highlighting the urgent need for the development of new antifungal agents, especially against systemic infections, including those of the Central Nervous System, which face challenges due to drug resistance. In this context, curcumin and curcuminoids emerge as promising due to their antimicrobial properties, driving research into their clinical applicability. This study aimed to evaluate the chemical and biological properties of monocetonic curcuminoids and their potential therapeutic application. The results revealed that thiophene analogs showed greater synthetic viability compared to benzene analogs, requiring fewer purification steps. Additionally, they showed no activity against lactic acid bacteria (LAB), with no growth inhibition at 500 µg/mL. Thiophene curcuminoids exhibited antifungal activity similar to their benzene analogs, with a minimum inhibitory concentration (MIC) against *Candida albicans* (ATCC 14053), *Cryptococcus gattii* (Clinical Isolate), and *Trichophyton* sp. (Clinical Isolate) ranging from 1.9 µg/mL to 62.5 µg/mL, suggesting that these analogs establish a classical bioisosteric ring relationship. These results highlight the potential of thiophene analogs as promising candidates for the development of new antifungal agents, offering suitable druglikeness characteristics, including physicochemical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic parameters.

Keywords: Antifungal. Curcumin. *Candida albicans*. *Cryptococcus gattii*. *Trichophyton* sp.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Mecanismos de ação de antifúngicos.....	19
Figura 2: Estrutura molecular da curcumina.....	22
Figura 3:Classificação e diversidade da microbiota intestinal.....	28
Figura 4: Estrutura geral dos análogos benzênicos.....	31
Figura 5: Estrutura geral dos análogos tiofênicos.....	31
Figura 6: Gráfico Brain Or Intestinal Estimated Permeation Method (BOILED-Egg).....	40
Figura 7: Gráficos de sobrevivência de <i>Galleria mellonella</i> valores em mg/kg.....	54

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1: Propriedades físico-químicas da curcumina e curcuminoides.....	42
Quadro 1: Propriedades <i>druglikeness</i> e <i>leadlikeness</i> dos curcuminoides benzênicos e tiofênicos.....	44
Quadro 2: Inibição do Citocromo P450 (CYP).....	46
Tabela 2: Atividade de curcumina e curcuminoides contra fungos patogênicos expressa em Concentração Inibitória Mínima (CIM ₁₀₀) e Concentração Fungicida Mínima (CFM) com valores em µg/MI.....	48
Tabela 3: Atividade de curcumina e curcuminoides contra bactérias ácido lácticas expressa em Concentração Inibitória Mínima (CIM) com valores em µg/mL.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FC	5-flucitosina
5-FU	5-fluorouracila
ATCC	American Type Culture Collection
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
gp-P	Glicoproteína-P
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
IRAS	Infecções Relacionadas a Assistência em Saúde
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
LysM	Lysin Motif
MRS	Man Rogosa & Sharp
NLR	NOD-like receptors
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAM	Resistência Antimicrobiana
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RRPs	Receptores de Reconhecimento de Padrões
SNC	Sistema Nervoso Central
TLR	Toll-Like Receptors
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

µg	Micrograma
mL	Mililitro
mmol	Milimol
L	Litro
µL	Microlitro
nm	Nanômetro
mg	Miligramma
kg	Quilograma

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
1.1.	OS FUNGOS	13
1.2.	AS INFECÇÕES FÚNGICAS.....	14
1.3.	OS ANTIFÚNGICOS E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO.....	18
1.5.	A CURCUMINA E CURCUMINOIDES COMO ANTIFÚNGICOS.....	22
1.6.	O TIOFENO E O BIOISOSTERISMO DE ANÉIS.....	24
1.7.	O MICROBIOMA E A MICROBIOTA HUMANA.....	25
2.	JUSTIFICATIVA	29
3.	OBJETIVOS	30
3.1.	OBJETIVO GERAL	30
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4.	MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1.	PLANEJAMENTO MOLECULAR DOS ANÁLOGOS SINTETIZADOS	31
4.2.	SÍNTESE E PURIFICAÇÃO	32
4.2.1.	SÍNTESE DOS ANÁLOGOS BENZÊNICOS (BEN-1 E BEN-2)	32
4.2.2.	SÍNTESE DOS ANÁLOGOS TIOFÊNICOS (TIOF-1 –TIOF-3)	32
4.3.	PREDIÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICA, FARMACOCINÉTICAS E <i>DRUGLIKENESS</i> UTILIZANDO SWISSADME	33
4.3.1.	BRAIN OR INTESTINAL ESTIMATED PERMEATION METHOD (BOILED-EGG).....	33
4.4.	TESTES DE SUSCETIBILIDADE <i>IN VITRO</i> PARA FUNGOS	34
4.4.1.	DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM) 34	
4.4.2.	TESTE DE SUSCETIBILIDADE PARA LEVEDURAS	35
4.4.3.	TESTE DE SUSCETIBILIDADE PARA DERMATÓFITOS.....	35
4.4.4.	DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO FUNGICIDA MÍNIMA (CFM) 36	
4.5.	BACTÉRIAS DO ÁCIDO LÁTICO (BAL).....	36
4.5.1.	PADRONIZAÇÃO DO INÓCULO BACTERIANO	36
4.5.2.	PREPARO DAS CONCENTRAÇÕES	37
4.5.3.	ENSAIO ANTIBACTERIANO	37
4.5.4.	USO DA COLORIMETRIA PARA DETECÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA	37
4.6.	TOXICIDADE CONTRA LARVAS DE <i>GALLERIA MELLONELLA</i>	38
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38

5.1.	SÍNTESE E PURIFICAÇÃO DOS CURCUMINOIDES.....	38
5.2.	IDENTIFICAÇÃO	39
5.3.	PREDIÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, FARMACOCINÉTICAS E <i>DRUGLIKENESS</i>	39
5.3.1.	BRAIN OR INTESTINAL ESTIMATED PERMEATION METHOD (BOILED-EGG).....	39
5.3.2.	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS.....	41
5.3.3.	PROPRIEDADES <i>LEADLIKENESS</i> E <i>DRUGLIKENESS</i> DOS CURCUMINOIDES BENZÊNICOS E TIOFÊNICOS	43
5.3.4.	INIBIÇÃO DO CITOCROMO P450 (CYP).....	45
5.4.	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA.....	48
5.5.	ATIVIDADE CONTRA MICRORGANISMOS PROBIÓTICAS	50
5.6.	TOXICIDADE EM <i>GALLERIA MELLONELLA</i>	53
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
	REFERENCIAS	57
	APÊNDICE A – ANÁLISE DOS ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DA SUBSTÂNCIA TIOF-1	70
	APÊNDICE B – ANÁLISE DOS ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DA SUBSTÂNCIA TIOF-2	74
	APÊNDICE C – ANÁLISE DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR TIOF-3	77
	APÊNDICE D – ANÁLISE DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR BEN- 1	80
	APÊNDICE E – ANÁLISE DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR BEN- 2	82

1. INTRODUÇÃO

1.1. Os fungos

A quantidade de espécies fúngicas existentes não é um consenso científico, sendo que dados atuais estimam que o número de espécies esteja entre 11,7 e 13,2 milhões (WU et al., 2019), aproximadamente 625 estão relacionadas a infecção em vertebrados. De todas as espécies fúngicas, 200 podem desenvolver relações com humano, seja compondo sua microbiota ou desenvolvendo uma relação patogênica (FISHER et al., 2020a).

Os fungos constituem um clado verdadeiro e representam um grupo notavelmente diversificado de microrganismos uni ou multicelulares, eucariotos, enquadrados no Reino Fungi. A classificação mais recente destaca a existência de nove Filos distintos de fungos verdadeiros, sendo eles: Opisthosporidia, Chytridiomycota, Neocallimastigomycota, Blastocladiomycota, Zoopagomycota, Mucoromycota, Glomeromycota, Ascomycota e Basidiomycota. (NARANJO-ORTIZ; GABALDÓN, 2019).

Essa diversidade filogenética reflete a diversidade de formas e funções que os fungos assumem no reino biológico, abrangendo desde os microrganismos aquáticos até os fungos decompositores, micorrízicos, líquens e patogênicos (NARANJO-ORTIZ; GABALDÓN, 2019).

A abundância de fungos propicia uma diversidade de interações ecológicas com diversos organismos. As associações mutualísticas com plantas e algas resultam na formação de micorrizas e líquens, respectivamente. As micorrizas, associadas principalmente aos filos Glomeromycota e Basidiomycota, estabelecem relações simbióticas com as raízes das plantas, melhorando a absorção de nutrientes. Por sua vez, os líquens, formados pela simbiose entre fungos, frequentemente do filo Ascomycota, e algas ou cianobactérias, desempenham um papel vital na colonização de diversos ambientes e na fixação de nitrogênio atmosférico. Essas relações ilustram como a abundância fúngica contribui para a complexidade e equilíbrio dos ecossistemas (FISHER et al., 2020a).

Na natureza a maior parte dos microrganismos vivem em associações microbianas heterogêneas conhecidas como biofilmes, que geralmente apresentam composição altamente diversa de microrganismos, incluindo bactérias, fungos, protozoários e microalgas (LAGREE; MITCHELL, 2017).

A classificação desses microrganismos ocorre pelas suas características reprodutivas e morfológicas, contudo, os avanços recentes em biologia molecular tornaram a classificação dos fungos muito mais precisa e abrangente (NARANJO-ORTIZ; GABALDÓN, 2019).

Os fungos podem apresentar duas principais formas de crescimento, o crescimento hifal filamentoso e o crescimento leveduriforme, ambas as formas podem ocorrer em um mesmo organismo ditado por diversas características do meio extracelular, incluindo escassez de nutrientes, necessidade de acesso à novos ambientes, mudanças de temperatura e contato com o sistema imunológico de um hospedeiro (CULLEN; SPRAGUE, 2012).

Diversas formas de relações negativas com animais podem ocorrer, tais como o micetismo, proveniente da ingestão de cogumelos tóxicos; as micotoxicoses, resultantes da ingestão de alimentos contaminados por micotoxinas; e as micoses, caracterizadas pela infecção causada por microrganismos (FIRACATIVE, 2020).

1.2. As infecções fúngicas

Desde os tempos mais remotos da humanidade, as doenças infecciosas possuem extrema importância para a saúde coletiva. Embora haja especulações sobre os agentes causadores, é incontestável afirmar que diversas epidemias e pandemias desempenharam e continuam a desempenhar um papel significativo quando se trata da saúde em escala global (SPYROU et al., 2019).

Nas últimas duas décadas, a expansão do acesso aos cuidados de saúde primários, as vacinas e de forma concomitante os progressos sociais no âmbito do saneamento básico, resultaram em uma marcante redução nos índices de morbidade e mortalidade relacionados a infecções do trato respiratório inferior e diarreicas (BAKER et al., 2022).

As infecções fúngicas apresentam ocorrência mundial, sua variedade de agentes etiológicos apresenta um risco epidemiológico abrangente, com consequências diretas à saúde pública, biossegurança alimentar e à biodiversidade, afetando inúmeras espécies altamente suscetíveis a essas infecções (CSNF, 2017).

Embora presentes em todo o mundo, as doenças infecciosas manifestam-se de maneira mais acentuada em países em desenvolvimento e com climas tropicais. Essa incidência é notadamente alta em populações rurais e em grupos

socioeconômicos marginalizados, categorizando muitas dessas infecções como doenças negligenciadas pelas companhias farmacêuticas e ações governamentais (NAZARETH et al., 2023).

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elencou as 20 Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) mais relevantes da atualidade. Dentre elas, destacam-se o micetoma, a cromoblastomicose além de outras micoses profundas causadas por leveduras (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Como um esforço para reafirmar a importância das micoses para a saúde mundial, a OMS apresentou um documento destacando os 19 patógenos fúngicos prioritários para a saúde, dentre eles estão quatro espécies do gênero *Candida* (*C. auris*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*) e duas do gênero *Cryptococcus* (*C. neoformans* e *C. gattii*) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

As micoses enfrentam desafios significativos em termos de pesquisa devido as lacunas taxonômicas, tratamentos ineficazes, epidemiologia e na descoberta de fármacos antimicóticos (COCK; VAN VUUREN, 2020; HYDE et al., 2020).

No contexto de infecções fúngicas graves, os indivíduos imunocomprometidos, bebês prematuros e pacientes diagnosticados com câncer estão mais suscetíveis a essas infecções em comparação com a população imunocompetente (SPELLBERG, 2011).

Em indivíduos imunocompetentes, as células de defesa do hospedeiro identificam infecções fúngicas por meio do reconhecimento de componentes como polissacarídeos e glicoproteínas presentes na parede celular, toxinas peptídicas secretadas pelos fungos e até mesmo amostras de material intracelular, como o DNA fúngico (BURSTEIN et al., 2020; SALAZAR; BROWN, 2018).

Ao serem detectados por Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRPs), esses elementos desencadeiam uma série de respostas imunológicas. Essas respostas incluem a fagocitose, a ativação do *burst* oxidativo, caracterizado pela produção de espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio, e a liberação de quimiocinas e citocinas, ampliando a defesa imunológica contra a infecção fúngica (BURSTEIN et al., 2020; SALAZAR; BROWN, 2018).

Dentro dos microrganismos que apresentam maior risco de resistência estão aqueles ligados às Infecções Relacionadas a Assistência em Saúde (IRAS), conhecidas como infecções nosocomiais ou hospitalares (CORDEIRO BAPTISTA et al., 2020), isso se dá ao fato de que elas ocorrem em ambientes de alta circulação

de microrganismos resistentes aos fármacos, e que as pessoas estão em um quadro clínico mais suscetível a desenvolver novas infecções (CABRAL; AG, 2019).

Dados demonstram que durante a pandemia de H1N1 aproximadamente 25% dos pacientes com a influenza chegaram a desenvolver IRAS de origem fúngica ou bacteriana (MACINTYRE et al., 2018). Estudo recente demonstra uma taxa entre 19,4% e 33,3% de infecção fúngica secundária em casos de COVID-19 (DU et al., 2020; VAN ARKEL et al., 2020). Os pacientes em unidades de terapia intensiva por problemas respiratórios graves, como foi observado abundantemente na pandemia de COVID-19, têm altos índices de complicações devido a infecções invasivas causadas por fungos oportunistas (GANGNEUX et al., 2020; KURRA et al., 2022; VAN DE VEERDONK et al., 2017).

As infecções oportunistas causadas por fungos são amplamente relatadas nos pacientes imunocomprometidos, nos quais uma série de fungos patogênicos apresentam suas complicações em estágios tardios da infecção (LIMPER et al., 2017). Alguns dos fungos frequentemente associados a condições oportunistas incluem *Blastomyces* spp. (blastomicose), *Paracoccidioides* spp. (paracoccidioidomicose), *Pneumocystis jirovecii* (pneumocistose), *Cryptococcus* spp. (criptococose), *Candida* spp. (candidemia), *Aspergillus* spp. (aspergilose) e *Histoplasma capsulatum* (histoplasmose). Esses fungos podem causar infecções sistêmicas, representando um desafio significativo nos cuidados aos pacientes imunocomprometidos (BROWN et al., 2012; PATHAKUMARI; LIANG; LIU, 2020; RAUTEMAA-RICHARDSON; RICHARDSON, 2017).

As infecções invasivas causadas por fungos, podem ter origem no pulmão como é o caso das infecções adquiridas por via respiratória causadas por espécies de *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucorales*, originária da microbiota devido ao extravasamento de microrganismo do intestino (candidíase) ou na pele causada principalmente por infecções por fungos dermatófitos (RAUTEMAA-RICHARDSON; RICHARDSON, 2017; WANG et al., 2021).

Enquanto manifestações recorrentes de infecções fúngicas no Sistema Nervoso Central (SNC), têm no gênero *Cryptococcus* a causa preponderante, representando aproximadamente 70% das incidências globais de meningite fúngica clinicamente diagnosticada. Subsequentemente, observa-se a coccidioidomicose (16,4%), a candidíase (7,6%) e a histoplasmose (6%) como etiologias relevantes nessas infecções (CHARALAMBOUS et al., 2018).

Dentro dos grupos de fungos infecciosos incluem-se os dermatófitos, que são fungos patogênicos queratinolíticos causadores de dermatofitoses em humanos e outros animais. Os dermatófitos são conhecidos desde 1841, quando David Gruby descreveu fungos que possuem a capacidade de se estabelecer principalmente na pele, cabelos e unhas (BEGUM et al., 2020; GRÄSER et al., 2018; VERMOUT et al., 2008).

Muitas infecções por dermatófitos se apresentam de forma assintomática, contudo, quando ocorre sua manifestação clínica, diversos sintomas cutâneos são recorrentes, como prurido, dor, descamação, formação de vesículas e eritema de grau leve a moderado. Esses sintomas podem ser agravados por fatores como idade, estado imunológico do paciente, profissão, condições climáticas e socioeconômicas (GNAT; ŁAGOWSKI; NOWAKIEWICZ, 2020; KATIRAEI et al., 2021).

Apesar de raras, as dermatofitoses invasivas podem ocorrer inclusive em indivíduos imunocompetentes, mas geralmente sua ocorrência é favorecida por imunossupressões, distúrbios linfoproliferativos, dermatofitoses de longo prazo, diabetes e casos de dermatite atópica, com o gênero *Trichophyton* sendo o mais recorrente causador dessas infecções graves (WANG et al., 2021).

As candidíases podem atingir de 3 a 4 órgãos, incluindo, rins (80%), coração, trato gastrointestinal e sistema nervoso central (RAUTEMAA-RICHARDSON; RICHARDSON, 2017). As infecções por *Candida* de maior morbidade ocorrem principalmente pela relação comensal desse microrganismo com o ser humano, que em casos de disbiose podem evoluir para uma relação patogênica (LI et al., 2022; ZEISE; WOODS; HUFFNAGLE, 2021).

Ao envolver o SNC, as candidemias apresentam aumento significativo na morbidade e mortalidade, isso se dá principalmente devido à falta de tratamentos eficientes contra essas infecções (SÁNCHEZ–PORTOCARRERO et al., 2000). A anfotericina B associada a flucitosina tem sido a opção terapêutica para o tratamento de infecções fúngicas associadas ao SNC, contudo, devido ao rápido desenvolvimento de resistência a flucitosina, discute-se o futuro dessa associação (LOYSE et al., 2013).

Quando se trata dos azóis, todos exibem uma disponibilidade limitada no SNC para um tratamento eficaz, exceto o voriconazol, que se destaca como uma opção

promissora no cenário terapêutico dessas infecções (SCHWARTZ, 2005; SCHWARTZ; REISMAN; TROKE, 2011).

Desta maneira, é de suma importância a investigação dos antifúngicos existentes principalmente em associações e a busca de possíveis fármacos novos com capacidade de combater essas infecções tanto de forma localizada quanto sistêmica (ASHLEY, 2019).

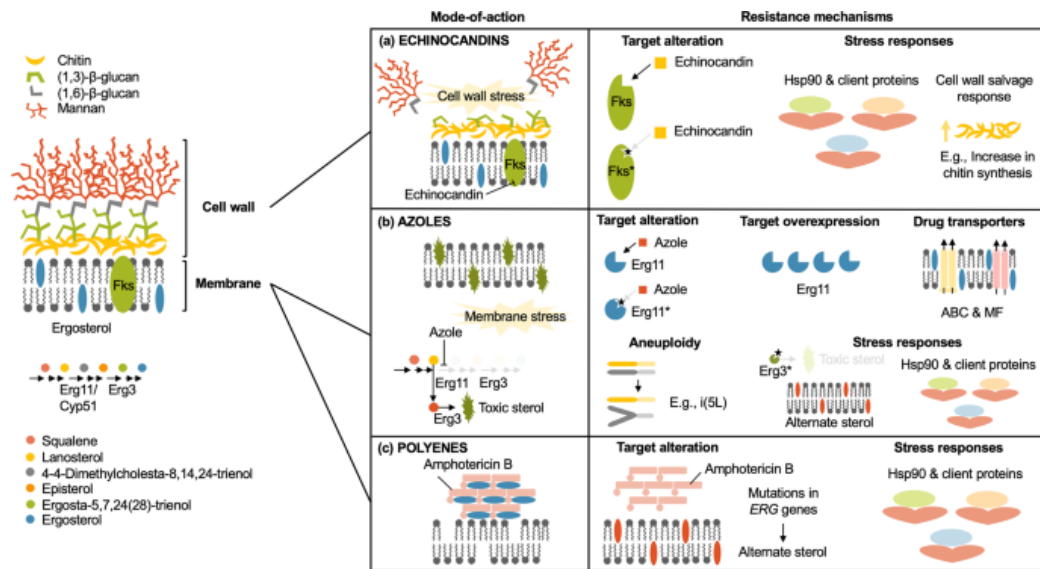
1.3. Os antifúngicos e seus mecanismos de ação

Um agente antimicrobiano é uma classe de fármacos que tem a capacidade de matar, inibir a proliferação ou reduzir a quantidade de microrganismos em um meio. Os fármacos antimicrobianos são considerados grandes descobertas científicas do século XX que permitiram o tratamento de doenças infecciosas que até então eram a maior causa de morte no mundo (PUNJATAEWAKUPT; NAPAICHAYANUN; ARAMWIT, 2019).

Uma das maiores dificuldades relacionada aos antimicóticos está sua seletividade, uma vez que há similaridade estrutural e metabólica entre células eucarióticas como é o caso da célula fúngica e a célula animal. Dessa forma, os alvos dos fármacos antifúngicos acabam apresentando homólogos nas células de mamíferos, causando efeitos adversos ao hospedeiro (NICOLA et al., 2019; SALAZAR et al., 2020).

Existem diversas classes de fármacos antimicóticos, com mecanismos de ação diferentes, contudo, três são comumente utilizadas no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, azóis, polienos e equinocandinas representados na Figura 1 (LEE; ROBBINS; COWEN, 2023; SALAZAR et al., 2020).

Figura 1: Mecanismos de ação de antifúngicos.



Fonte: (LEE; ROBBINS; COWEN, 2023)

Dentre polienos convencionais destaca-se a anfotericina B e a nistatina, que são fármacos altamente lipossolúveis, penetrando com facilidade a bicamada fosfolipídica se ligando ao ergosterol, criando poros e comprometendo a seletividade da membrana plasmática. Além da nefrotoxicidade, tem sido relatadas altas taxas de reincidência da infecção devido ao desenvolvimento de resistência a esses antimicóticos (PAI; GANAVALLI; KIKKERI, 2018; SALAZAR et al., 2020; ZHU et al., 2021).

Os azóis são uma grande classe de fármacos antimicóticos, sendo composta por imidazóis e triazóis, tendo como principal representante o fluconazol. Os azóis são *N*-heterociclos de 5 membros que a décadas são utilizados no tratamento de infecções fúngicas tópicas e sistêmicas (LEE; ROBBINS; COWEN, 2023a). Com o passar dos anos novos azóis entraram no mercado farmacêutico, exibindo maior eficácia e menor toxicidade, incluindo itraconazol e terconazol (SHAFIEI et al., 2020). Contudo, esses fármacos apresentam limitações devido ao efeito fungistático contra *Candida* em concentrações terapêuticas e de toxicidade alta devido a inibição da atividade de diversas enzimas hepáticas do citocromo P450 (HOEKSTRA et al., 2014; SHAPIRO; ROBBINS; COWEN, 2011). Esse grupo de fármacos tem como alvo a inibição da lanosterol-14 α -desmetilase, codificada pelo gene *ERG11* para leveduras e CYP51 em filamentosos, que está envolvida na biossíntese do ergosterol, o qual compõe apenas em membranas fúngicas e de alguns

protozoários, de maneira que a célula passa a acumular esteróis intermediários tóxicos na membrana plasmática, afetando diretamente sua permeabilidade (SALAZAR et al., 2020).

As equinocandinas são o grupo de fármacos recentes na classe dos antifúngicos, como é o caso da caspofungina, anidulafungina e micafungina, e duas novas substâncias apresentadas recentemente rezafungina e biafungina que demonstram bastante potencial devido sua maior potência antifúngica e menor toxicidade. Esses fármacos atuam nas subunidades catalíticas das enzimas β -1,3-glucanases, inibindo diretamente a síntese da parede celular que é composta por aproximadamente 50% de glucanos, facilitando a citólise (SALAZAR et al., 2020; SZYMAŃSKI et al., 2022).

Contudo, o uso irracional de fármacos, associado com fatores ambientais, clínicos e mecanismos evolutivos dos microrganismos tem tornado esses agentes cada vez menos eficientes contra variados tipos de organismos infecciosos, principalmente os multirresistentes (DE OLIVEIRA et al., 2020; FOUNOU; FOUNOU; ESSACK, 2017).

1.4. A resistência fúngica

A resistência antimicrobiana (RAM) acontece quando os microrganismos mantem sua capacidade de crescimento e disseminação na presença de agentes antimicrobianos. Esse processo tem ocorrido de maneira bastante acelerada e atualmente está entre as maiores preocupações para a saúde pública mundial (DADGOSTAR, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Considerando a RAM, os fungos foram excluídos como possíveis ameaças a saúde pública por décadas, apenas em 2019, *Candida auris* entrou para o relatório de resistência antimicrobiana como microrganismo de ameaça urgente publicado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA, isso se dá ao fato de que apenas recentemente se observou que patógenos fúngicos, assim como as bactérias, podem desenvolver resistência como resposta à pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos (FISHER et al., 2020, 2022; RODRIGUES; NOSANCHUK, 2020).

A resistência pode ocorrer *in vivo* quando ocorre a exposição prolongada do patógeno a um antifúngico durante o processo de farmacoterapia (BALLARD et al.,

2018) ou na natureza quando o fungo patogênico é exposto à agentes antifúngicos presentes no ambiente (VERWEIJ et al., 2020).

A resistência pode ter diversos mecanismos dependendo do microrganismo, do fármaco e das condições apresentadas (SHAPIRO; ROBBINS; COWEN, 2011). A alteração do alvo do fármaco é um mecanismo comum que leva à resistência antifúngica adquirida. A resistência aos azóis é amplamente reconhecida, ocorrendo por alterações nos genes que codificam a lanosterol-14 α -desmetilase, principalmente *C. albicans*, mais de 140 substituições de aminoácidos da proteína Erg11 foram relatadas (MARICHAL et al., 1999; MORIO et al., 2010).

Além disso, a resistência pode ser atribuída aos mecanismos de efluxo, em que o fungo é capaz de bombear o antifúngico para o meio extracelular, reduzindo sua eficácia. Essa característica pode ser aprimorada em microrganismos resistentes (VERWEIJ et al., 2020).

Existem duas famílias de proteínas que atuam de maneiras distintas para o efluxo de xenobióticos em células fúngicas. A superfamília dos transportadores ABC (*ATP-binding cassette*) por meio de transporte ativo utiliza a hidrólise do ATP para executar a expulsão de agentes com potencial efeito antifúngico, enquanto a superfamília do facilitador principal (MFS) são transportadores secundários que se utiliza da força motriz de prótons através da membrana plasmática. Ambas são diretamente relacionadas a resistência aos azóis (CANNON et al., 2009; LEE; ROBBINS; COWEN, 2023b).

Geneticamente, os fungos possuem uma plasticidade genômica muito acentuada, de tal forma que esses microrganismos podem se adaptar a inúmeras adversidades do ambiente, incluindo a presença de antimicrobianos, pela expressão exacerbada, repressão ou alteração de uma característica (LEE; ROBBINS; COWEN, 2023a).

A resistência aos antifúngicos é um problema crescente e é uma ameaça à saúde pública, especialmente para os pacientes imunocomprometidos e em regiões com alta incidência de infecções fúngicas. Por isso, é fundamental a realização de estudos que visem entender melhor os mecanismos de resistência e desenvolver novas estratégias terapêuticas para o tratamento das infecções resistentes (FISHER et al., 2022; FOUNOU; FOUNOU; ESSACK, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

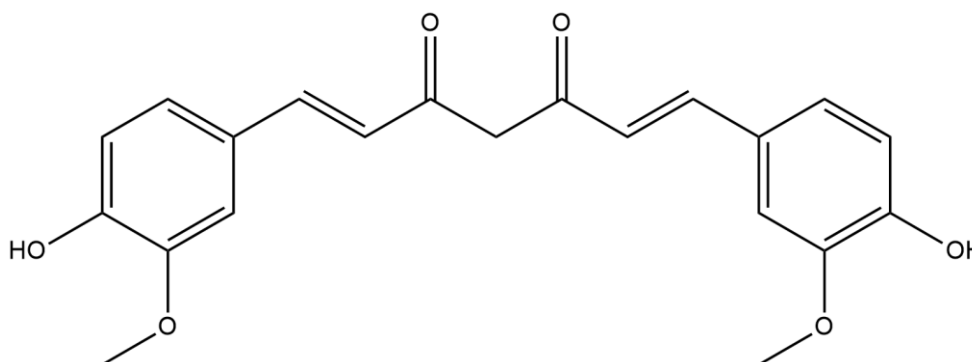
Diante do aumento da resistência aos antimicrobianos, há uma grande necessidade de se buscar novos fármacos com atividade antimicrobiana. Nesse sentido, torna-se crucial a descoberta de substâncias que possam superar as adaptações de resistência, abrangendo uma ampla variedade de espécies de fungos, e que sejam menos tóxicos ao hospedeiro (FISHER et al., 2022; NICOLA et al., 2019; ZARRINFAR et al., 2021).

1.5. A curcumina e curcuminoides como antifúngicos

Durante toda a existência humana é possível observar a utilização de plantas medicinais no tratamento de doenças. Com o avanço científico, os produtos naturais e seus análogos vêm ganhando cada vez mais espaço no universo terapêutico, principalmente no tratamento de doenças infecciosas e câncer (ATANASOV et al., 2021).

A curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) é uma das principais substâncias dos rizomas de *Curcuma longa* L., popularmente conhecida como cúrcuma ou açafrão-da-terra, sendo uma especiaria muito utilizada na culinária mundial. A curcumina é uma substância fenólica, pouco hidrossolúvel e apresenta diversas atividades terapêuticas (AHSAN et al., 2020).

Figura 2: Estrutura molecular da curcumina.



Fonte: autoria própria

A utilização de cúrcuma nas medicinas tradicionais chinesa e indiana remonta há milhares de anos, com diversas aplicações: tosse inflamatórias, doenças respiratórias, gripe, sinusite, distúrbios hepáticos, artrite, problemas digestórios, queimaduras entre outros inúmeros benefícios (AKABERI; SAHEBKAR; EMAMI, 2021).

As atividades da curcumina envolve ações contra diversas doenças infectocontagiosas e inflamatórias, devido às suas propriedades antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória (KHARAT; MCCLEMENTS, 2019; MUNEKATA et al., 2021). Quando se trata de novos antifúngicos, a curcumina e os curcuminoides demonstram uma atividade promissora, além de um alto índice de seletividade (ANWAR et al., 2022).

Estudos recentes demonstram o potencial inibitório da curcumina contra diversos gêneros de fungos patogênicos, incluindo *Rhizopus*, *Candida*, *Paracoccidioides*, *Trichophyton* e *Microsporum* (DONG et al., 2021; PRAJAPATI et al., 2021; ROCHA et al., 2021; ZARRINFAR et al., 2021).

Em estudos com diversos fungos patogênicos humanos foi possível observar a ação da curcumina em relação aos fármacos de referência, apresentando concentrações inibitórias mínimas de 32 vezes menores que o fluconazol contra cepa isolada de *Paracoccidioides brasiliensis* MG05 (0,5 µg/mL) e 4 vezes menores contra *P. brasiliensis* Pb18 e B339 (2 µg/mL) (MARTINS et al., 2008).

Contra leveduras, incluindo diversas espécies de *Candida* isoladas de pacientes HIV-positivos, a curcumina apresentou atividade maior que o fluconazol na inibição da adesão dessas leveduras no epitélio bucal humano (MARTINS et al., 2008).

Quando se trata de curcuminoides sintéticos, observou-se que análogos monocetônicos demonstraram valores de CIM 62,5 µg/mL contra *Candida albicans* ATCC 10231 e *Candida krusei* ATCC 90878 (UD DIN et al., 2017). Nesse mesmo sentido, pode-se destacar compostos ainda mais promissores quando testados contra *C. albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* e *C. neoformans* com valores de CIM entre 6,2 e 25 µg/mL (NAGARGOJE et al., 2020).

Ao comparar a curcumina, os curcuminoides monocetônicos apresentam aumento da fotoestabilidade, aumento da potência, desaceleração da metabolização e aumento da absorção, sendo mais vantajosos em aplicações farmacêuticas do que a curcumina (OLIVERA et al., 2012; VIGATO et al., 2022).

Várias terapias fotodinâmicas são empregadas para aprimorar o efeito antifúngico da curcumina e curcuminoides, isso ocorre devido a propriedades fotoexcitáveis que ativam essas substâncias, aumentando seu efeito contra patógenos fúngicos (DOVIGO et al., 2011a, 2011b, 2013).

Deste modo, pode-se afirmar que curcuminoides monocetônicos representam um promissor grupo de substâncias com atividade antifúngica descrita contra diversos gêneros fúngicos patogênicos de humanos e animais.

1.6. O tiofeno e o bioisosterismo de anéis

Em química medicinal, o bioisosterismo é uma das principais estratégias no planejamento de novas substâncias bioativas, sendo amplamente utilizado para otimizar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Segundo Lipinski, bioisósteros são *“grupos ou moléculas que possuem semelhanças químicas e físicas, produzindo propriedades biológicas amplamente similares”* (LIPINSKI, 1986).

Uma definição mais atual de bioisósteros enquadra todos as moléculas ou grupos que possuam formas, volumes e distribuição de elétrons aproximada, exibindo propriedades físico-químicas e biológicas semelhantes (EL-SHERSHABY et al., 2021).

Os bioisósteros podem ser categorizados como clássicos quando apresentam semelhanças em características fundamentais, como o número de átomos, a contagem de elétrons de valência e o grau de insaturação. Por outro lado, são considerados não-clássicos quando as semelhanças são mais singulares, abrangendo aspectos como pKa comparável, potenciais eletrostáticos, bem como orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) com energias similares (DICK; COCKLIN, 2020).

Entre os diversos grupos bioisostéricos clássicos temos a equivalência de anéis, onde anéis equivalentes tendem a apresentar atividades semelhantes em sistemas biológicos, são exemplos de anéis bioisósteros: -O-, -S-, -CH₂- (tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, ciclopentano), -CH=, -N= (benzeno, piridina) e -CH=CH-, -S- (benzeno, tiofeno) (DICK; COCKLIN, 2020; MEANWELL, 2011).

Por ser uma das táticas de planejamento molecular mais aplicadas em química medicinal vários exemplos da literatura trazem a aplicação de bioisosterismo em diversas moléculas com as mais distintas indicações terapêuticas (EL-SHERSHABY et al., 2021; LIPINSKI, 1986; MEANWELL, 2011).

O anel tiofênico apresenta uma nuvem de elétrons que o confere reatividade semelhante ao benzeno (RUSU et al., 2023). Estudos estruturais do tiofeno como potencial grupo toxicofórico não forneceram alertas conclusivos. No entanto, é

conhecido que diversos processos metabólicos oxidativos podem transformar tiofenos em intermediários eletrofílicos e instáveis, como S-óxidos, epóxidos e ácidos sulfênicos(DANG et al., 2017).

Embora existam exceções, é relatado uma maior tendência de toxicidade dos análogos tiofênicos, sendo moléculas de grande interesse de atividade antimicrobiana e anticâncer (MARTIN-SMITH; REID, 1959).

Investigações acerca do potencial antimicrobiano de derivados chalcônicos contendo anel tiofênico apresentaram uma CIM de 0,313 µg/mL contra *C. albicans* (MAZIMBA, 2015). Outro experimento observou o potencial antibacteriano de derivados de 2-aminotiofênicos contra *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, com valores de CIM entre 12,5 e 50 µg/mL (PRASAD et al., 2017).

1.7. O microbioma e a microbiota humana

Os mamíferos vivem em uma associação coevolutiva bastante íntima com uma infinidade de microrganismos comensais e residentes que ocupam as mais diversas regiões anatômicas (WANG; KASPER, 2014)

De modo geral, tanto as mucosas quanto a pele dos animais apresentam uma composição microbiana ampla e diversificada. A composição dos microrganismos desempenha um papel crucial em vários aspectos relacionados à saúde, incluindo, mas não se limitando a, infecções oportunistas, equilíbrio do sistema imunológico, inflamações e predisposição a doenças neurodegenerativas e câncer (ALTHANI et al., 2016; MARTINO et al., 2022).

A microbiota desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde do hospedeiro, sendo que esses microrganismos produzem ativamente metabólitos responsáveis pela modulação do sistema imune, assim como ocupam o habitat não permitindo a instalação de espécies invasoras e possíveis patógenos. Além disso o termo “eixo intestino-cérebro-pele” e sua relação com a homeostase vêm sendo destacados pela comunidade científica. Doenças como dermatite atópica, acne vulgar, psoríase, rosácea e melasma estão intrinsecamente relacionadas a fatores emocionais e ao desequilíbrio microbiano da pele e do intestino (BURSTEIN et al., 2020; KALIL et al., 2020; WHITE et al., 2014).

Por atuar como primeira barreira imunológica contra agressões do ambiente assim como contra os microrganismos patogênicos, a pele se torna um importante nicho ecológico, onde uma microbiota rica e diversa desenvolve inúmeras relações interespecíficas, que podem ser harmônicas ou desarmônicas (BURSTEIN et al., 2020; PELUZIO; MARTINEZ; MILAGRO, 2021).

Deste modo a pele está em constante interação com microrganismos, muitos deles em uma relação comensal com o hospedeiro, onde é positiva para o microrganismo e neutra para o hospedeiro, bem como ocorrem relações mutualísticas onde ambos os indivíduos são beneficiados (BURSTEIN et al., 2020; KALIL et al., 2020; WHITE et al., 2014; YOO et al., 2020).

A pele, por ser suscetível a diversas infecções fúngicas, evidencia de maneira clara o papel fundamental desempenhado pela microbiota. Essa comunidade microbiana não apenas ocupa esse nicho ecológico de maneira essencial, mas age como uma barreira, prevenindo a colonização por microrganismos patogênicos (ALTHANI et al., 2016; BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018).

A microbiota intestinal estabelece uma ligação íntima entre hospedeiro e microrganismo, sendo que a relação entre diversidade microbiana e a saúde do hospedeiro é bastante evidenciada (MODI; COLLINS; RELMAN, 2014; RINNINELLA et al., 2019; YOO et al., 2020)

Quando se aborda a interação entre microrganismos e seres humanos, há ampla discussão sobre quando exatamente essa relação se inicia. Alguns argumentam que ocorre durante o parto, enquanto outros sugerem que a exposição se inicia dentro do útero materno. Independentemente do momento preciso, é inegável que o contato entre animais e microrganismos é estabelecido nos primórdios da vida e persiste ao longo de todo o curso existencial (MARTINO et al., 2022; RODRÍGUEZ et al., 2015).

Essa relação coevolutiva apesar de sempre existir é altamente sensível a mudanças do meio, como o consumo de alimentos processados, mudanças nos hábitos alimentares e o uso de medicamentos (LEONG et al., 2018).

O uso de antimicrobianos e sua alteração na microbiota tem clara relação com controle de infecções secundárias (BOSSO; MAULDIN; SALGADO, 2010), obesidade, doenças inflamatórias, doenças autoimunes a médio ou longo prazo (GLASSNER; ABRAHAM; QUIGLEY, 2020; LEONG et al., 2018) e a produção de vitaminas B solúveis (cobalamina, tiamina, piridoxina, biotina, folato, ácido

nicotínico, ácido pantotênico), vitamina K e ácido láctico (DAS; BABAEI; NIELSEN, 2019; LEBLANC et al., 2011).

Estudos recentes demonstram que mesmo fármacos sem ação antimicrobiana como metformina, inibidores de bomba de prótons (IBPs), laxantes, estatinas, antidepressivos e opioides, podem ter efeito intenso na composição e na função da microbiota intestinal (FORSLUND et al., 2015; FREEDBERG et al., 2015).

O uso de antimicrobianos tem diversas consequências à diversidade microbiana intestinal, entre elas o aumento da concentração de ácido siálico livre derivado do hospedeiro, o que favorece o crescimento de populações de microrganismos oportunistas, sendo diretamente relacionado ao desenvolvimento de colites por *Clostridium difficile* e infecções por *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* (MODI; COLLINS; RELMAN, 2014; NG et al., 2013; STEVENS et al., 2011).

Do mesmo modo que a diminuição da diversidade microbiana intestinal está diretamente relacionada a diminuição da expressão intestinal da proteína RegIII- γ , que atua no controle da população de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) e consequentemente no seu extravasamento para a corrente sanguínea (BRANDL et al., 2008).

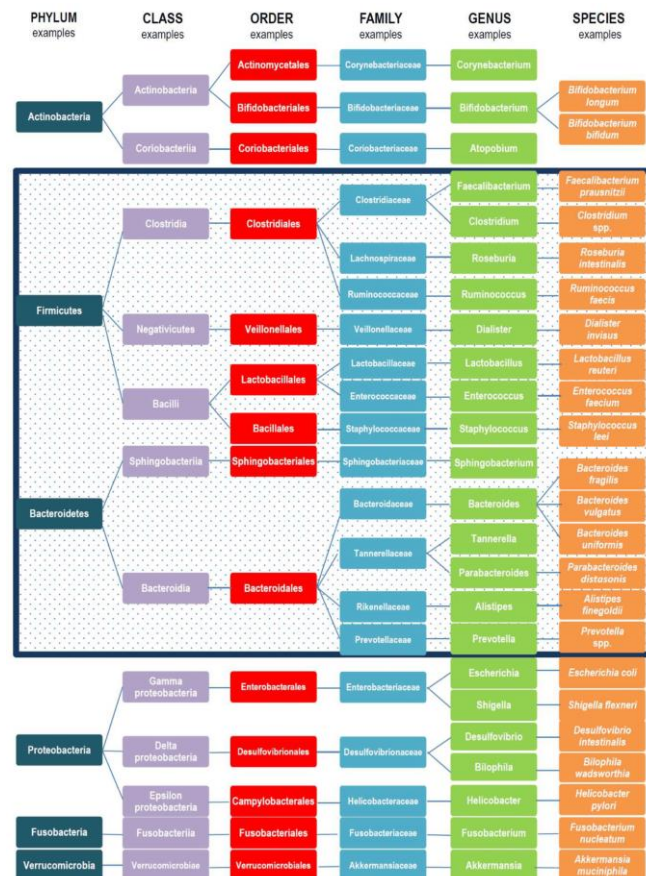
Em termos gerais, qualquer disbiose, seja relacionada aos hábitos ou induzida por medicamentos, pode resultar em sérios impactos na saúde do indivíduo. Em casos mais graves, e bastante comuns, a disbiose pode desencadear respostas desreguladas a infecções, disfunção de órgãos e riscos de vida. (KREZALEK et al., 2016).

A caracterização da disbiose, marcada pela redução da diversidade microbiana normal, contribui para um comprometimento significativo da saúde, podendo levar ao aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, aumentando a passagem de microrganismos do lúmen intestinal para a corrente sanguínea, favorecendo o desenvolvimento de sepse. A mudança de um microbioma saudável para um patobioma é intrinsicamente relacionada com o desenvolvimento dessa condição (KREZALEK et al., 2016).

Quando exploramos a diversidade do microbioma intestinal, observamos que os filos Firmicutes e Bacteroidetes constituem aproximadamente 90% de da diversidade microbiana residente (Figura 3). De modo que, no contexto dos probióticos, os gêneros *Lactobacillus* (atualmente separado em *Lactobacillus*,

Levilactobacillus e *Lacticaseibacillus*) e *Bifidobacterium* destacam-se como os mais prevalentes, sendo o primeiro predominante durante a fase adulta e o segundo durante a primeira infância (RINNINELLA et al., 2019).

Figura 3: Classificação e diversidade da microbiota intestinal.



Fonte: (RINNINELLA et al., 2019)

A definição contemporânea de probiótico caracteriza esses microrganismos como agentes vivos que, ao serem consumidos em quantidade adequada, exercem efeitos benéficos na saúde, estendendo-se para além dos benefícios nutricionais (GUARNER, 1998).

O entendimento atual revela a conexão entre a alteração da microbiota intestinal e cutânea e o surgimento de uma ampla gama de doenças, abrangendo desde infecciosas até autoimunes e inflamatórias. Além disso, evidências respaldam os efeitos benéficos associados ao uso específico de probióticos para a promoção da saúde (WIEËRS et al., 2020).

A terapia com antimicrobianos perturba diretamente a diversidade microbiana intestinal, de modo que a área da farmacomicrobiômica vem demonstrando cada vez mais sua importância em elucidar o papel da microbiota intestinal em fatores como biodisponibilidade, transformações enzimáticas, bioatividade e toxicidade contribuindo para a eficácia e segurança dos fármacos (AZIZ et al., 2018).

Sendo assim, se torna de suma importância que novas substâncias bioativas sejam seletivas quanto a microbiota intestinal, contribuindo de maneira significativa para sua segurança e diminuindo o risco de desenvolvimento de comorbidades relacionadas a terapia por antimicrobianos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados indicaram os curcuminoides monocetônicos como substâncias promissoras na busca de novos antifúngicos, devido a característica de boa permeação intestinal e BHE, sendo promissora no tratamento de infecções sistêmicas e no SNC. O efeito ausente contra bactérias probióticas (BAL) da microbiota intestinal contribuiu para sua segurança e seletividade, oferecendo características *druglikeness* em termos físico-químicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

Todos os curcuminoides tiofênicos apresentaram atividade antifúngica similar aos curcuminoides benzênicos, confirmando a relação bioisostérica clássica de anéis (benzeno-tiofeno), destacando a atividade antifúngica de **Tiof-1** contra *Trichophyton* sp, *C. albicans* e *C. gattii*.

Os resultados de toxicidade contra larvas de *G. mellonella* demonstraram alta sobrevivência das larvas mesmo quando expostas a concentrações acima da CIM (obtida nos ensaios antifúngicos), o que sugere baixa toxicidade nessas concentrações. Destacando o curcuminóide **Tiof-3** que mesmo nas concentrações mais altas manteve alto índice de sobrevivência das larvas.

Tais resultados destacaram a viabilidade de curcuminoides monocetônicos como possíveis agentes antifúngicos, principalmente os curcuminoides tiofênicos.

REFERENCIAS

- ADEBO, O. A. et al. A review on novel non-thermal food processing techniques for mycotoxin reduction. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 56, n. 1, p. 13–27, 13 jan. 2021.
- AHSAN, R. et al. A comprehensive review on physiological effects of curcumin. **Drug Research**, v. 70, n. 10, p. 441–447, 3 out. 2020.
- AKABERI, M.; SAHEBKAR, A.; EMAMI, S. A. Turmeric and curcumin: from traditional to modern medicine. Em: [s.l: s.n.]. p. 15–39.
- ALTHANI, A. A. et al. Human Microbiome and its Association With Health and Diseases. **Journal of Cellular Physiology**, v. 231, n. 8, p. 1688–1694, ago. 2016.
- ALVAREZ-RICARDO, Y. et al. Synthesis, characterization, theoretical studies and antioxidant and cytotoxic evaluation of a series of Tetrahydrocurcumin (THC)-benzylated derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1273, p. 134355, fev. 2023.
- ANAND, P. et al. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. **Cancer Letters**, v. 267, n. 1, p. 133–164, ago. 2008.
- ANWAR, S. K. et al. Curcumin nanoparticles: the topical antimycotic suspension treating oral candidiasis. **Odontology**, 1 abr. 2022.
- APISARIYAKUL, A.; VANITTANAKOM, N.; BUDDHASUKH, D. Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 49, n. 3, p. 163–169, dez. 1995.
- ASHLEY, E. D. Antifungal Drugs: Special Problems Treating Central Nervous System Infections. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 4, p. 97, 11 out. 2019.
- ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200–216, 28 mar. 2021.
- AYED-BOUSSEMA, I. et al. Effect of Aflatoxin B1 on Nuclear Receptors PXR, CAR, and AhR and Their Target Cytochromes P450 mRNA Expression in Primary Cultures of Human Hepatocytes. **International Journal of Toxicology**, v. 31, n. 1, p. 86–93, 12 jan. 2012.
- AZIZ, R. K. et al. Drug pharmacomicrobiomics and toxicomicrobiomics: from scattered reports to systematic studies of drug–microbiome interactions. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 14, n. 10, p. 1043–1055, 3 out. 2018.
- BAHARI, A. et al. Cytochrome P450 isoforms are differently up-regulated in aflatoxin B₁ - exposed human lymphocytes and monocytes. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 36, n. 1, p. 1–10, 30 fev. 2014.
- BAKER, R. E. et al. **Infectious disease in an era of global change. Nature Reviews Microbiology** Nature Research, , 1 abr. 2022.
- BALLARD, E. et al. In-host microevolution of *Aspergillus fumigatus*: a phenotypic and genotypic analysis. **Fungal Genetics and Biology**, v. 113, p. 1–13, abr. 2018.

BEGUM, J. et al. **Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis.** *Journal of Basic Microbiology* Wiley-VCH Verlag, , 1 abr. 2020.

BOSSO, J. A.; MAULDIN, P. D.; SALGADO, C. D. The association between antibiotic use and resistance: the role of secondary antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 29, n. 9, p. 1125–1129, 10 set. 2010.

BRANDL, K. et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*, v. 455, n. 7214, p. 804–807, 24 out. 2008.

BRASCH, J. et al. Clinical isolates of *Trichophyton rubrum* are completely inhibited by photochemical treatment with a γ -cyclodextrin formulation of curcuminoids. *Mycoses*, v. 63, n. 4, p. 369–375, 4 abr. 2020.

BROWN, G. D. et al. Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine*, v. 4, n. 165, 19 dez. 2012.

BUNIEWSKA-OLEJNIK, M. et al. The influence of curcumin additives on the viability of probiotic bacteria, antibacterial activity against pathogenic microorganisms, and quality indicators of low-fat yogurt. *Frontiers in Nutrition*, v. 10, 3 abr. 2023.

BURSTEIN, V. L. et al. Skin immunity to dermatophytes: from experimental infection models to human disease. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 2 dez. 2020.

BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 3, p. 143–155, 15 mar. 2018.

CABRAL, J.; AG, R. Blue light disinfection in hospital infection control: advantages, drawbacks, and pitfalls. *Antibiotics*, v. 8, n. 2, p. 58, 7 maio 2019.

CANNON, R. D. et al. Efflux-mediated antifungal drug resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 22, n. 2, p. 291–321, abr. 2009.

CANTÓN, E. et al. Minimum fungicidal concentrations of amphotericin B for bloodstream *Candida* species. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 45, n. 3, p. 203–206, mar. 2003.

CAO, B. et al. Synthesis of the pyridinyl analogues of dibenzylideneacetone (pyr-dba) via an improved Claisen–Schmidt condensation, displaying diverse biological activities as curcumin analogues. *Org. Biomol. Chem.*, v. 10, n. 6, p. 1239–1245, 2012.

PRASAD, K. C. et al. Synthesis of some novel 2-aminothiophene derivatives and evaluation for their antimicrobial activity. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, v. 7, n. 1, p. 01–07, 1 jan. 2017.

CHARALAMBOUS, L. T. et al. Prevalence, healthcare resource utilization and overall burden of fungal meningitis in the United States. *Journal of Medical Microbiology*, v. 67, n. 2, p. 215–227, 1 fev. 2018.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. M38-A2 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard-Second Edition. 2008a.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. M27 -S4 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2008b.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. M27-A3 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Third Edition. 2008c.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **M100 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd Edition**. Disponível em: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>. Acesso em: 3 fev. 2024.

COCK, I. E.; VAN VUUREN, S. F. **A review of the traditional use of southern African medicinal plants for the treatment of fungal skin infections**. *Journal of Ethnopharmacology* Elsevier Ireland Ltd, , 6 abr. 2020.

CORDEIRO BAPTISTA, K. C. et al. Infecções hospitalares por *Candida* sp. em pacientes internados em UTI. **Revista Gestão e Saúde**, v. 2, n. 22, 2020.

CULLEN, P. J.; SPRAGUE, G. F. The Regulation of Filamentous Growth in Yeast. **Genetics**, v. 190, n. 1, p. 23–49, 1 jan. 2012.

DA SILVA, D. L. et al. Curcumin enhances the activity of fluconazole against *Cryptococcus gattii* induced cryptococcosis infection in mice. **Journal of Applied Microbiology**, v. 120, n. 1, p. 41–48, jan. 2016.

DADGOSTAR, P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 12, p. 3903–3910, dez. 2019.

DAINA, A.; MICHELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, 3 mar. 2017.

DAINA, A.; ZOETE, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. **ChemMedChem**, p. 1117–1121, 2016.

DANG, N. LE et al. Computational Approach to Structural Alerts: Furans, Phenols, Nitroaromatics, and Thiophenes. **Chemical Research in Toxicology**, v. 30, n. 4, p. 1046–1059, 17 abr. 2017.

DAS, P.; BABAEI, P.; NIELSEN, J. Metagenomic analysis of microbe-mediated vitamin metabolism in the human gut microbiome. **BMC Genomics**, v. 20, n. 1, 12 mar. 2019.

DE OLIVEIRA, D. M. P. et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 3, 17 jun. 2020.

D'ENFERT, C. et al. The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 45, n. 3, 5 maio 2021.

DHILLON, N. et al. Phase II Trial of Curcumin in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 14, p. 4491–4499, 15 jul. 2008.

DI, L. The role of drug metabolizing enzymes in clearance. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 10, n. 3, p. 379–393, 7 mar. 2014.

DICK, A.; COCKLIN, S. Bioisosteric Replacement as a Tool in Anti-HIV Drug Design. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 3, p. 36, 28 fev. 2020.

DONG, H. et al. Synergistic antifungal effects of curcumin derivatives as fungal biofilm inhibitors with fluconazole. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 97, n. 5, p. 1079–1088, 5 maio 2021.

DOVIGO, L. N. et al. Investigation of the Photodynamic Effects of Curcumin Against *Candida albicans*. **Photochemistry and Photobiology**, v. 87, n. 4, p. 895–903, 13 jul. 2011a.

DOVIGO, L. N. et al. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* to photodynamic effects of curcumin. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 43, n. 9, p. 927–934, 17 nov. 2011b.

DOVIGO, L. N. et al. Curcumin-mediated photodynamic inactivation of *Candida albicans* in a murine model of oral candidiasis. **Medical Mycology**, v. 51, n. 3, p. 243–251, abr. 2013.

DU, Y. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 11, p. 1372–1379, 1 jun. 2020.

EGAN, W. J.; MERZ, , KENNETH M.; BALDWIN, J. J. Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 21, p. 3867–3877, 1 out. 2000.

EL-SHERSHABY, M. H. et al. From triazolophthalazines to triazoloquinazolines: A bioisosterism-guided approach toward the identification of novel PCAF inhibitors with potential anticancer activity. **Bioorg. Med. Chem**, v. 42, p. 116266, 2021.

FENG, W. et al. Modulation of gut microbiota contributes to curcumin-mediated attenuation of hepatic steatosis in rats. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1861, n. 7, p. 1801–1812, jul. 2017.

FIRACATIVE, C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, 2020.

FISHER, M. C. et al. Threats posed by the fungal kingdom to humans, wildlife, and agriculture. **mBio**, v. 11, n. 3, 30 jun. 2020a.

FISHER, M. C. et al. Threats Posed by the Fungal Kingdom to Humans, Wildlife, and Agriculture. **mBio**, v. 11, n. 3, 30 jun. 2020b.

FISHER, M. C. et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 9, p. 557–571, 29 set. 2022.

FORSLUND, K. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. **Nature**, v. 528, n. 7581, p. 262–266, 10 dez. 2015.

FOUNOU, R. C.; FOUNOU, L. L.; ESSACK, S. Y. **Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis.** *PLoS ONE* Public Library of Science, , 1 dez. 2017.

FREEDBERG, D. E. et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology*, v. 149, n. 4, p. 883-885.e9, out. 2015.

FUNG, F.; CLARK, R. F. Health Effects of Mycotoxins: A Toxicological Overview. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, v. 42, n. 2, p. 217–234, 5 jan. 2004.

GANGNEUX, J. P. et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *Journal de Mycologie Médicale*, v. 30, n. 2, p. 100971, 1 jun. 2020.

GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, v. 1, n. 1, p. 55–68, 12 jan. 1999.

GLASSNER, K. L.; ABRAHAM, B. P.; QUIGLEY, E. M. M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 145, n. 1, p. 16–27, jan. 2020.

GNAT, S.; ŁAGOWSKI, D.; NOWAKIEWICZ, A. Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. *Journal of Applied Microbiology*, v. 129, n. 2, p. 212–232, 26 ago. 2020.

GRÄSER, Y. et al. **New insights in dermatophyte research.** *Medical Mycology* Oxford University Press, , 1 abr. 2018.

GUARNER, F. Probiotics. *International Journal of Food Microbiology*, v. 39, n. 3, p. 237–238, 17 fev. 1998.

HAMAD, G. M. et al. A review of recent innovative strategies for controlling mycotoxins in foods. *Food Control*, v. 144, p. 109350, fev. 2023.

HAN, J. et al. Effects of food matrix and probiotics on the bioavailability of curcumin in different nanoformulations. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 101, n. 13, p. 5627–5635, 25 out. 2021.

HENG, X.; JIANG, Y.; CHU, W. Influence of Fluconazole Administration on Gut Microbiome, Intestinal Barrier, and Immune Response in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 65, n. 6, 18 maio 2021.

HOEKSTRA, W. J. et al. Design and optimization of highly-selective fungal CYP51 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, n. 15, p. 3455–3458, ago. 2014.

HOGENAUER, C. et al. Mechanisms and Management of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, v. 27, n. 4, p. 702–710, out. 1998.

HWANG, H.-J. et al. Ferulic Acid as a Protective Antioxidant of Human Intestinal Epithelial Cells. **Antioxidants**, v. 11, n. 8, p. 1448, 26 jul. 2022.

HYDE, K. D. et al. The numbers of fungi: is the descriptive curve flattening? **Fungal Diversity**, v. 103, n. 1, p. 219–271, 1 jul. 2020.

IGNASIAK, K.; MAXWELL, A. Galleria mellonella (greater wax moth) larvae as a model for antibiotic susceptibility testing and acute toxicity trials. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, p. 428, 29 dez. 2017.

ILIEV, I. D. et al. Interactions Between Commensal Fungi and the C-Type Lectin Receptor Dectin-1 Influence Colitis. **Science**, v. 336, n. 6086, p. 1314–1317, 8 jun. 2012.

JANIK, E. et al. Molecular Aspects of Mycotoxins—A Serious Problem for Human Health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 8187, 31 out. 2020.

KALIL, C. L. P. V. et al. Use of probiotics in dermatology - review. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 3, p. 208–214, 2020.

KANAI, M. et al. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 68, n. 1, p. 157–164, 22 jul. 2011.

KATIRAEI, F. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility patterns of dermatophytes isolated from companion animals with clinical symptoms of dermatophytosis. **Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 2, p. 175–182, 23 abr. 2021.

KHARAT, M.; MCCLEMENTS, D. J. Recent advances in colloidal delivery systems for nutraceuticals: A case study – Delivery by Design of curcumin. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 557, p. 506–518, dez. 2019.

KIRCHMAIR, J. et al. Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 6, p. 387–404, 24 jun. 2015.

KREZALEK, M. A. et al. The Shift of an Intestinal “Microbiome” to a “Pathobiome” Governs the Course and Outcome of Sepsis Following Surgical Injury. **Shock**, v. 45, n. 5, p. 475–482, maio 2016.

KURRA, N. et al. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cureus**, 31 mar. 2022.

LAGREE, K.; MITCHELL, A. P. Fungal Biofilms: Inside Out. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 2, 10 mar. 2017.

LEBLANC, J. G. et al. B-Group vitamin production by lactic acid bacteria – current knowledge and potential applications. **Journal of Applied Microbiology**, v. 111, n. 6, p. 1297–1309, 1 dez. 2011.

LEE, Y.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance. **npj Antimicrobials and Resistance**, v. 1, n. 1, p. 5, 17 jul. 2023a.

- LEE, Y.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance. **npj Antimicrobials and Resistance**, v. 1, n. 1, p. 5, 17 jul. 2023b.
- LEONG, K. S. W. et al. Antibiotics, gut microbiome and obesity. **Clinical Endocrinology**, v. 88, n. 2, p. 185–200, 20 fev. 2018.
- LEWIS, R. E. Current Concepts in Antifungal Pharmacology. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 8, p. 805–817, ago. 2011.
- LI, H. et al. Interactions between *Candida albicans* and the resident microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 20 set. 2022.
- LI, R. et al. The Therapeutic Efficacy of Curcumin vs. Metformin in Modulating the Gut Microbiota in NAFLD Rats: A Comparative Study. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 555293, 14 jan. 2021.
- LIMPER, A. H. et al. Fungal infections in HIV/AIDS. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e334–e343, nov. 2017.
- LIPINSKI, C. A. Chapter 27. Bioisosterism in Drug Design. Em: [s.l: s.n.]. p. 283–291.
- LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1–3, p. 3–26, mar. 2001.
- LÖSCHER, W.; FRIEDMAN, A. Structural, Molecular, and Functional Alterations of the Blood-Brain Barrier during Epileptogenesis and Epilepsy: A Cause, Consequence, or Both? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 2, p. 591, 16 jan. 2020.
- LOYSE, A. et al. Flucytosine and cryptococcosis: Time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 11, p. 2435–2444, 2013.
- MACINTYRE, C. R. et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, 7 dez. 2018.
- MARICHAL, P. et al. Contribution of mutations in the cytochrome P450 14 α -demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in *Candida albicans*. **Microbiology**, v. 145, n. 10, p. 2701–2713, 1 out. 1999.
- MARQUES MECCATTI, V. et al. Curcuma longa L. Extract and Photodynamic Therapy are Effective against *Candida* spp. and Do Not Show Toxicity In Vivo. **International Journal of Dentistry**, v. 2022, p. 1–6, 1 jul. 2022.
- MARTIN, Y. C. A Bioavailability Score. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 9, p. 3164–3170, 1 maio 2005.
- MARTINO, C. et al. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 12, p. 707–720, 29 dez. 2022.

MARTINS, C. V. B. et al. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 2, p. 337–339, 19 nov. 2008.

MARTIN-SMITH, M.; REID, S. T. Biological Activity in Compounds Possessing Thiophen Rings. **Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, v. 1, n. 6, p. 507–564, 1 dez. 1959.

MAZIMBA, O. Antimicrobial activities of heterocycles derived from thienylchalcones. **Journal of King Saud University - Science**, v. 27, n. 1, p. 42–48, jan. 2015.

MCDONNELL, P. B. A. M.; DANG, P. B. C. H. Basic Review of the Cytochrome P450 System. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 4, n. 4, 1 ago. 2013.

MCFADDEN, R.-M. T. et al. The Role of Curcumin in Modulating Colonic Microbiota During Colitis and Colon Cancer Prevention. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 11, p. 2483–2494, 1 nov. 2015.

MEANWELL, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 8, p. 2529–2591, 28 abr. 2011.

MELO, N. J. DE et al. Natural versus synthetic curcuminoids as photosensitizers: Photobleaching and antimicrobial photodynamic therapy evaluation. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 42, p. 103495, jun. 2023.

MODI, S. R.; COLLINS, J. J.; RELMAN, D. A. Antibiotics and the gut microbiota. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 10, p. 4212–4218, 1 out. 2014.

MOHAMED, S. A. et al. Chemical modification of curcumin: Solubility and antioxidant capacity. **International Journal of Food Properties**, v. 20, n. 3, p. 718–724, 4 mar. 2017.

MOHANTY, C.; SAHOO, S. K. The in vitro stability and in vivo pharmacokinetics of curcumin prepared as an aqueous nanoparticulate formulation. **Biomaterials**, v. 31, n. 25, p. 6597–6611, set. 2010.

MORICE, C. et al. Multifocal Aggressive Squamous Cell Carcinomas Induced by Prolonged Voriconazole Therapy: A Case Report. **Case Reports in Medicine**, v. 2010, p. 1–5, 2010.

MORIO, F. et al. Screening for amino acid substitutions in the Candida albicans Erg11 protein of azole-susceptible and azole-resistant clinical isolates: new substitutions and a review of the literature. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 66, n. 4, p. 373–384, 1 abr. 2010.

MUEGGE, I.; HEALD, S. L.; BRITTELLI, D. Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 12, p. 1841–1846, 1 jun. 2001.

MUNEKATA, P. E. S. et al. Health benefits, extraction and development of functional foods with curcuminoids. **Journal of Functional Foods**, v. 79, p. 104392, abr. 2021.

NAGARGOJE, A. A. et al. Quinoline based monocarbonyl curcumin analogs as potential antifungal and antioxidant agents: synthesis, bioevaluation and molecular docking study. **Chemistry & Biodiversity**, v. 17, n. 2, 22 fev. 2020.

NARANJO-ORTIZ, M. A.; GABALDÓN, T. Fungal evolution: diversity, taxonomy and phylogeny of the Fungi. **Biological Reviews**, v. 94, n. 6, p. 2101–2137, 29 dez. 2019.

NATURE. Correction: Stop neglecting fungi. **Nature Microbiology**, v. 2, n. 9, p. 17123, 31 jul. 2017.

NAU, R.; SÖRGEL, F.; EIFFERT, H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 4, p. 858–883, out. 2010.

NAZARETH, R. A. D. DE et al. Multiple causations of hospitalizations due to mycoses in a Brazilian region: from anthropogenic to climate factors. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 1, p. e17712138702, 7 jan. 2023.

NEBERT, D. W.; RUSSELL, D. W. Clinical importance of the cytochromes P450. **The Lancet**, v. 360, n. 9340, p. 1155–1162, out. 2002.

NG, K. M. et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. **Nature**, v. 502, n. 7469, p. 96–99, 1 out. 2013.

NICOLA, A. M. et al. Antifungal drugs: new insights in research & development. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 195, p. 21–38, mar. 2019.

OHNO, M. et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, 1 out. 2017.

OLIVERA, A. et al. Inhibition of the NF- κ B signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): Anti-inflammatory and anti-cancer properties. **International Immunopharmacology**, v. 12, n. 2, p. 368–377, fev. 2012.

PAI, V.; GANAVALLI, A.; KIKKERI, N. Antifungal resistance in dermatology. **Indian Journal of Dermatology**, v. 63, n. 5, p. 361, 2018.

PARDRIDGE, W. M. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development. **NeuroRX**, v. 2, n. 1, p. 3–14, jan. 2005.

PATHAKUMARI, B.; LIANG, G.; LIU, W. Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 130, p. 110550, out. 2020.

PELUZIO, M. DO C. G.; MARTINEZ, J. A.; MILAGRO, F. I. **Postbiotics: metabolites and mechanisms involved in microbiota-host interactions. Trends in Food Science and Technology** Elsevier Ltd, , 1 fev. 2021.

POLAQUINI, C. R. **Análogos Monocetônicos de Curcumina: Planejamento, Síntese e Atividades Antibacteriana e Antifúngica.** [s.l.: s.n.].

PRAJAPATI, J. et al. Unravelling the antifungal mode of action of curcumin by potential inhibition of CYP51B: A computational study validated in vitro on mucormycosis agent, *Rhizopus oryzae*. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 712, p. 109048, nov. 2021.

PUNJATAEWAKUPT, A.; NAPA VICHAYANUN, S.; ARAMWIT, P. **The downside of antimicrobial agents for wound healing.** *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* Springer Verlag, , 22 jan. 2019.

RANKOVIC, Z. CNS Drug Design: Balancing Physicochemical Properties for Optimal Brain Exposure. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 58, n. 6, p. 2584–2608, 26 mar. 2015.

RAUTEMAA-RICHARDSON, R.; RICHARDSON, M. D. Systemic fungal infections. *Medicine*, v. 45, n. 12, p. 757–762, dez. 2017.

RIAHI, R. R.; COHEN, P. R. Voriconazole-Associated Phototoxicity. *Dermatology Online Journal*, v. 17, n. 2, 1 fev. 2011.

RINNINELLA, E. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, v. 7, n. 1, p. 14, 10 jan. 2019.

ROCHA, O. B. et al. In vitro and in silico analysis reveals antifungal activity and potential targets of curcumin on *Paracoccidioides* spp. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 52, n. 4, p. 1897–1911, 1 dez. 2021.

RODRIGUES, M. L.; NOSANCHUK, J. D. Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 14, n. 2, p. e0007964, 20 fev. 2020.

RODRÍGUEZ, J. M. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease*, v. 26, n. 0, 2 fev. 2015.

RUSU, A. et al. The Role of Five-Membered Heterocycles in the Molecular Structure of Antibacterial Drugs Used in Therapy. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 11, p. 2554, 29 out. 2023.

SALAZAR, F.; BROWN, G. D. Antifungal Innate Immunity: A Perspective from the Last 10 Years. *Journal of Innate Immunity*, v. 10, n. 5–6, p. 373–397, 2018.

SALAZAR, S. B. et al. An overview on conventional and non-conventional therapeutic approaches for the treatment of candidiasis and underlying resistance mechanisms in clinical strains. *Journal of Fungi*, v. 6, n. 1, p. 23, 10 fev. 2020.

SÁNCHEZ–PORTOCARRERO, J. et al. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 37, n. 3, p. 169–179, jul. 2000.

SCAZZOCCHIO, B.; MINGHETTI, L.; D'ARCHIVIO, M. Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin. *Nutrients*, v. 12, n. 9, p. 2499, 19 ago. 2020.

SCHINKEL, A. H. **P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier** *Advanced Drug Delivery Reviews*. [s.l.: s.n.].

SCHWARTZ, S. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood*, v. 106, n. 8, p. 2641–2645, 15 out. 2005.

- SCHWARTZ, S.; REISMAN, A.; TROKE, P. F. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis. **Infection**, v. 39, n. 3, p. 201–210, 22 jun. 2011.
- SHAFIEI, M. et al. History of the development of antifungal azoles: a review on structures, SAR, and mechanism of action. **Bioorganic Chemistry**, v. 104, p. 104240, nov. 2020.
- SHAPIRO, R. S.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Regulatory Circuitry Governing Fungal Development, Drug Resistance, and Disease. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 75, n. 2, p. 213–267, jun. 2011.
- SHEN, L.; LIU, L.; JI, H. F. Regulative effects of curcumin spice administration on gut microbiota and its pharmacological implications. **Food & Nutrition Research**, v. 61, 2017.
- SHEU, J. et al. Voriconazole phototoxicity in children: A retrospective review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 2, p. 314–320, fev. 2015.
- SPELLBERG, B. Vaccines for invasive fungal infections. **F1000 Medicine Reports**, v. 3, 1 jul. 2011.
- SPYROU, M. A. et al. **Ancient pathogen genomics as an emerging tool for infectious disease research**. **Nature Reviews Genetics** Nature Publishing Group, , 1 jun. 2019.
- STEVENS, V. et al. Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of Clostridium difficile Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 1, p. 42–48, 1 jul. 2011.
- SU, J. et al. High-internal-phase emulsions (HIPEs) for co-encapsulation of probiotics and curcumin: enhanced survivability and controlled release. **Food & Function**, v. 12, n. 1, p. 70–82, 2021.
- SUETH-SANTIAGO, V. et al. Curcumin, the golden powder from turmeric: insights into chemical and biological activities. **Química Nova**, 2015.
- SZYMAŃSKI, M. et al. Echinocandins – structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 876–894, 31 dez. 2022.
- TAN, S. et al. Degradation of Curcuminoids by in Vitro Pure Culture Fermentation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 45, p. 11005–11015, 12 nov. 2014.
- TEAGUE, S. J. et al. The Design of Leadlike Combinatorial Libraries. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n. 24, p. 3743–3748, 16 dez. 1999.
- UD DIN, Z. et al. Crystal structures, in-silico study and anti-microbial potential of synthetic monocarbonyl curcuminoids. **Journal of Molecular Structure**, v. 1144, p. 529–534, set. 2017.
- VAN ARKEL, A. L. E. et al. **COVID-19-associated pulmonary aspergillosis**. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** American Thoracic Society, , 1 jul. 2020.

VAN DE VEERDONK, F. L. et al. **Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**American Thoracic Society, , 15 ago. 2017.

VAN OGHTROP, M. L. et al. Modulation of the intestinal flora of mice by parenteral treatment with broad-spectrum cephalosporins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, n. 5, p. 976–982, maio 1991.

VEBER, D. F. et al. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 1 jun. 2002.

VERMOUT, S. et al. **Pathogenesis of dermatophytosis. Mycopathologia**, nov. 2008.

VERWEIJ, P. E. et al. The one health problem of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: current insights and future research agenda. **Fungal Biology Reviews**, v. 34, n. 4, p. 202–214, dez. 2020.

VIGATO, A. A. et al. Monoketonic Curcuminoid-Lidocaine Co-Deliver Using Thermosensitive Organogels: From Drug Synthesis to Epidermis Structural Studies. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 2, 1 fev. 2022.

WANG, R. et al. Invasive dermatophyte infection: A systematic review. **Mycoses**, v. 64, n. 4, p. 340–348, 9 abr. 2021.

WANG, Y.; KASPER, L. H. The role of microbiome in central nervous system disorders. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 38, p. 1–12, maio 2014.

WEN, J.; MU, P.; DENG, Y. Mycotoxins: cytotoxicity and biotransformation in animal cells. **Toxicology Research**, v. 5, n. 2, p. 377–387, 1 mar. 2016.

WHITE, T. C. et al. Fungi on the skin: dermatophytes and malassezia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 4, n. 8, p. a019802–a019802, 1 ago. 2014.

WIEËRS, G. et al. How Probiotics Affect the Microbiota. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, 15 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan on antimicrobial resistance**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development GoalsA road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>. Acesso em: 3 fev. 2024.

WU, B. et al. Current insights into fungal species diversity and perspective on naming the environmental DNA sequences of fungi. **Mycology**, v. 10, n. 3, p. 127–140, 3 jul. 2019.

WUTHI-UDOMLERT, M. et al. Antifungal activity of *Curcuma longa* grown in Thailand. **The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, v. 31 Suppl 1, p. 178–82, 2000.

YOO, J. Y. et al. **Gut microbiota and immune system interactions. Microorganisms** MDPI AG, , 1 out. 2020.

ZARRINFAR, H. et al. Antifungal activities of curcuminoids and difluorinated curcumin against clinical dermatophyte isolates. Em: [s.l: s.n.]. p. 101–107.

ZEISE, K. D.; WOODS, R. J.; HUFFNAGLE, G. B. Interplay between *Candida albicans* and Lactic Acid Bacteria in the Gastrointestinal Tract: Impact on Colonization Resistance, Microbial Carriage, Opportunistic Infection, and Host Immunity. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 4, 15 dez. 2021.

ZHANG, Z. et al. Effect of Curcumin on the Diversity of Gut Microbiota in Ovariectomized Rats. **Nutrients** 2017, **Vol. 9, Page 1146**, v. 9, n. 10, p. 1146, 19 out. 2017.

ZHU, C. et al. Artemisinin elevates ergosterol levels of *Candida albicans* to synergise with amphotericin B against oral candidiasis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 58, n. 3, p. 106394, set. 2021.

ZOROFCHIAN MOGHADAMTOUSI, S. et al. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–12, 2014.