



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS (UFAL)
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (ICF)
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA



GABRIEL FERNANDO MELO VITORINO

EFEITO ANTIFÚNGICO DO FOSMANOGEPIX FRENTE A INFECÇÕES
CAUSADAS POR *Candida auris*: UMA REVISÃO DA LITERATURA

MACEIÓ-AL

2024

GABRIEL FERNANDO MELO VITORINO

**EFEITO ANTIFÚNGICO DO FOSMANOGEPIX FRENTE A INFECÇÕES
CAUSADAS POR *Candida auris*, UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso – TCC
apresentado a Universidade Federal de
Alagoas – UFAL, Campus A.C. Simões
como pré-requisito para a obtenção de
grau de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Valter Alvino da Silva

Maceió-AL

2024

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

V845e Vitorino, Gabriel Fernando Melo.
Efeito antifúngico do fosmanogepix frente a infecções causados por
Candida auris: uma revisão da literatura / Gabriel Fernando Melo Vitorino. –
2024.
29 f. : il. color.

Orientador: Valter Alvino da Silva.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas.
Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 28-29.

1. *Candida auris*. 2. Fosmanogepix (Antifúngico). 3. Infecção fúngica. I.
Título.

CDU: 615.282

Dedico este trabalho aos meus pais
Manoel Messias Vitorino e Maria Cristina
Melo Vitorino por estarem sempre ao meu
lado me mostrando o Caminho.

AGRADECIMENTOS

Sou grato primeiramente ao meu bom Deus, meu eterno companheiro em todas as lutas e que nunca desistiu de mim. Agradeço igualmente aos meus pais: Manoel Messias Vitorino e Maria Cristina Vitorino por me criarem com amor e me mostrarem o Caminho a ser seguido. Obrigado por todo apoio, pelas advertências, pelos conselhos, pelos castigos, pelo consolo sempre disponível nos momentos de choro, e acima de tudo, obrigado pelo exemplo que vocês são na minha vida. Amo vocês com tudo que há em mim, pra sempre.

Meu muitíssimo obrigado ao meu orientador, Dr. Valter Alvino, essa pessoa de luz que aturou meu aperseio durante 3 períodos. Obrigado pela paciência e por estar sempre disponível para me ajudar. Que Deus te abençoe Valter, nunca vou me esquecer da pessoa amorosa que você é.

Agradeço também a duas mulheres na minha vida, minha namorada Andressa Ramos, por todo amor e motivação que me deu nesses 6 anos que estamos juntos, obrigado por não ter soltado minha mão nas minhas crises. Te amo meu amor. E agradeço também a outra mulher da minha vida, minha irmã, praga do Egito que eu tanto amo, Manuella Cristinne por aperrear meu juízo todos os dias. Sentirei saudades quando sair de casa.

Por fim, agradeço a todos os professores da UFAL, em especial os do ICF por terem me ajudado nesta caminhada árdua. Levarei um pedacinho dessa família comigo onde quer que eu for. E obrigado também a todos os meus companheiros de turma que me apoiaram na minha formação.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”
(Martin Luther King Jr.)

RESUMO

Os microrganismos resistentes apresentam um desafio para o tratamento de infecções, limitando as opções terapêuticas medicamentosas. Algumas espécies de fungos, como a *Candida auris*, têm apresentado resistência às principais classes de antifúngicos disponíveis. O fosmanogepix é um novo candidato a medicamento para o tratamento de infecções causadas por *C. auris*, e atualmente está passando por ensaios clínicos de fase 2 em busca de aprovação pela Food and Drug Administration (FDA). Este trabalho teve como objetivo analisar as informações disponíveis na literatura a fim de verificar se o fosmanogepix apresenta atividade antifúngica frente a infecções causadas por *C. auris*. Os dados utilizados para esta análise foram obtidos através de artigos disponibilizados nas plataformas PubMed e Google Acadêmico no período de 2018 a 2023. Quando comparado a outros agentes antifúngicos, o fosmanogepix obteve os melhores resultados de suscetibilidade *in vitro* frente a colônias isoladas de *C. auris*, com menores valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM), o que indica ação antifúngica mesmo em baixas concentrações. Nos resultados dos estudos *in vivo* utilizando camundongos, foi demonstrada maior sobrevida no tratamento com fosmanogepix quando comparado ao tratamento com anidulafungina. E no estudo clínico de fase 2, não foram apresentados efeitos adversos durante o tratamento. Concluiu-se, portanto, que o fosmanogepix teve atividade antifúngica *in vitro* frente a colônias de *C. auris* e outros microrganismos. Quanto à atividade *in vivo*, o tratamento com o antifúngico em questão é bem tolerado, seguro e eficaz frente a infecções causadas por *C. auris*. O fosmanogepix apresentou grande potencial para ser uma nova alternativa terapêutica frente a fungos multirresistentes e pan-resistentes como a *Candida auris*.

Palavras-chave: Fosmanogepix, *Candida auris*, infecção fúngica, candidemia, candidíase invasiva.

ABSTRACT

Resistant microorganisms poses a challenge to the treatment of infections, limiting therapeutic drug options. Some fungal species, such as *Candida auris*, have shown resistance to the major classes of antifungals available. Fosmanogepix is a new drug candidate for the treatment of infections caused by *C. auris*, and is currently undergoing phase 2 clinical trials seeking approval by the Food and Drug Administration (FDA). This study aimed to analyze the information available in the literature to verify whether fosmanogepix has antifungal activity against infections caused by *C. auris*. Data used for this analysis were obtained from articles available on the PubMed and Google Scholar platforms from 2018 to 2023. When compared to other antifungal agents, fosmanogepix showed the best *in vitro* susceptibility results against *C. auris* isolates, with lower Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values, indicating antifungal action even at low concentrations. *In vivo* studies using mice demonstrated increased survival with fosmanogepix treatment compared to anidulafungin treatment. No adverse effects were reported during the phase 2 clinical trial. It was concluded, therefore, that fosmanogepix had *in vitro* antifungal activity against *C. auris* colonies and other microorganisms. Regarding *in vivo* activity, treatment with the antifungal in question is well tolerated, safe, and effective against infections caused by *C. auris*. Fosmanogepix showed great potential to be a new therapeutic alternative against multidrug-resistant and pan-resistant fungi such as *Candida auris*.

Keywords: Fosmanogepix, *Candida auris*, fungal infection, candidemia, invasive candidiasis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1	FUNGOS.....	10
2.1.1	O reino <i>Fungi</i>	10
2.1.2	O gênero <i>Candida</i>	10
2.1.3	<i>Candida auris</i>	11
2.1.3.1	Características da espécie	11
2.1.3.2	Perfil de resistência	11
2.1.3.3	Epidemiologia	12
2.2	FOSMANOGEPIX.....	13
2.2.1	Introdução.....	13
2.2.2	Mecanismo de ação.....	13
2.2.3	Farmacocinética e farmacodinâmica	14
2.2.4	Manogepix comparado a outros antifúngicos	15
2.2.5	Potencial de desenvolvimento de resistência	15
2.2.6	Avaliação de segurança clínica	16
2.2.7	Fosmanogepix associado a outras drogas	17
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVO GERAL.....	18
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	18
4	METODOLOGIA	19
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5.1	ATIVIDADE <i>IN VITRO</i>	20
5.2	ATIVIDADE <i>IN VIVO</i>	24
6	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas causadas por fungos oportunistas representam um desafio significativo para avanços na terapia médica. Embora a maioria das infecções e óbitos relacionados sejam atribuídos a *Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus*, outras cepas menos frequentes de leveduras e fungos oportunistas estão emergindo como agentes patogênicos resistentes aos antifúngicos disponíveis. (PFALLER, 2022).

A *Candida auris* foi identificada como patógeno pela primeira vez no Japão em 2009, e espalhou-se rapidamente em vários países e continentes, com inúmeros surtos de candidíase invasiva relatados na literatura. Esse fungo apresenta desafios ao controle de infecções, pois pode ser transmitido entre pessoas em instalações de saúde e pode persistir no ambiente por 1 a 2 semanas. Compostos de quaternário de amônio comumente usados como desinfetantes em instalações de saúde podem ser ineficazes contra essa espécie (WIDERHOLD, 2019).

Atualmente, a terapia inicial para pacientes com infecções por *C. auris* envolve o uso de equinocandinas. No entanto, devido às restrições associadas à administração intravenosa, ao desenvolvimento de cepas resistentes às equinocandinas e à sua capacidade limitada de penetrar no cérebro, surge a necessidade de identificar novos candidatos terapêuticos (WIEDERHOLD, 2019).

O fosmanogepix é um novo candidato a fármaco antifúngico que tem demonstrado eficácia contra uma ampla gama de fungos patogênicos humanos, incluindo *Candida auris*. Atualmente, o fosmanogepix busca aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) e recebeu prioridade para prosseguir nos ensaios clínicos de fase 2 para o tratamento de infecções por *C. auris*, aspergilose invasiva e candidíase/candidemia invasiva (ARENDRUP, 2020).

A *Candida auris*, possui resistência intrínseca aos agentes de primeira linha disponíveis, portanto, faz-se necessário o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. O fosmanogepix, desenvolvido com a proposta de ser um novo fármaco para o tratamento de infecções causadas por *C. auris* precisa comprovar atividade antifúngica *in vitro* e *in vivo*, além de tolerabilidade e segurança *in vivo*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fungos

2.1.1 O reino *Fungi*

O reino *Fungi* é composto por aproximadamente 6 milhões de espécies, segundo estimativas. Dentro dessa diversidade, encontramos desde fungos comestíveis até organismos capazes de causar doenças em seres humanos. Essas enfermidades variam desde micoses superficiais, afetando cabelo, pele, unhas ou mucosas, geralmente inofensivas por não desencadearem uma resposta imunológica, até infecções sistêmicas graves, que atingem órgãos internos, são progressivas e podem ser fatais se não tratadas e diagnosticadas corretamente. Os fungos podem ser patógenos primários ou oportunistas. As micoses sistêmicas oportunistas são causadas por fungos de baixo potencial patogênico, que geralmente afetam hospedeiros imunocomprometidos. Estima-se que de 70 a 90% das infecções fúngicas em humanos sejam atribuíveis aos gêneros de *Candida* (MELO, 2022).

2.1.2 O gênero *Candida*

As leveduras pertencentes ao gênero *Candida* são microrganismos de interesse médico, classificados taxonomicamente no reino *Fungi* e no filo *Ascomiceto*. De acordo com estudos, as espécies de *Candida*, destacam-se como os principais fungos patogênicos oportunistas responsáveis por infecções fúngicas nosocomiais (BONATO, 2022).

Esse grupo é constituído por organismos unicelulares, eucarióticos, heterotróficos, dimórficos e capazes de crescer de forma anaeróbica facultativa. As leveduras do gênero *Candida* têm uma forma oval típica se reproduzindo assexuadamente por brotamento, formando colônias de coloração branca, podendo colonizar várias superfícies no ambiente (BONATO, 2022; MELO 2022).

As leveduras do gênero *Candida* são comensais no corpo humano, sendo comumente encontradas em diversas regiões como a cavidade oral, trato geniturinário e gastrointestinal. No entanto, em situações de desequilíbrio na microbiota normal ou supressão do sistema imunológico, essas leveduras proliferam, aumentando em quantidade e podendo resultar em patologias clínicas. (BONATO, 2022; MELO 2022).

2.1.3 *Candida auris*

2.1.3.1 Características da espécie

As cepas de *C. auris* tipicamente exibem crescimento *in vitro* na forma de células ovoides, elipsoidais ou alongadas. Em meio de extrato de malte, *C. auris* forma colônias brancas ou cinzentas, lisas e brilhantes, com margens inteiras. Microscopicamente, as células de *C. auris* podem crescer tanto individualmente quanto em agregados. A *C. auris* demonstra distintas características biológicas em comparação com outras espécies de *Candida*. Por exemplo, não desenvolve hifas nem tubos germinativos. Sua faixa ideal de temperatura para crescimento situa-se entre 37 e 40°C. No entanto, ao contrário de outras espécies filogeneticamente relacionadas, *C. auris* pode prosperar em temperaturas elevadas (40–42°C) e em concentrações elevadas de sal (5–10% de NaCl). Além disso, uma análise metabolômica indicou que *C. auris* é capaz de metabolizar arginina, cisteína e metionina. Os autores deste estudo sugeriram que o metabolismo desses aminoácidos pode potencialmente aumentar a competitividade da espécie (CROWDHARY, 2023).

Apesar de não desenvolver hifas e tubos germinativos, vários relatórios recentes apontaram que os isolados de *C. auris* têm a capacidade de formar pseudohifas ou filamentos em condições específicas de crescimento. Por exemplo, situações de estresse genotóxico que resultam em danos ao DNA ou interrupção da replicação do DNA podem induzir a formação de pseudohifas. Além disso, outros estímulos, como altas concentrações de sal (10% de NaCl) a 37°C e 42°C, também podem desencadear a formação de pseudohifas (CROWDHARY, 2023).

2.1.3.2 Perfil de resistência

A *Candida auris* possui propensão para formar biofilmes, o que torna extremamente desafiadora sua erradicação clínica, tanto de infecções, quanto de colonizações, assim como sua remoção de superfícies no ambiente. Até o momento, apenas quatro classes de antifúngicos estão disponíveis para o tratamento de infecções invasivas: azóis, polienos, equinocandinas e o análogo de nucleosídeo 5-flucitosina. A 5-flucitosina tem alta biodisponibilidade oral com alta atividade contra *C. auris*, mas geralmente não é usada em monoterapia devido ao rápido surgimento de resistência (JOHN, 2023; WIEDERHOLD, 2019).

Cerca de 90% dos isolados de *C. auris* são resistentes ao fluconazol, e até 50% podem apresentar susceptibilidade reduzida a outros triazóis, como o voriconazol. Embora a resistência às equinocandinas também tenha sido observada, essa classe de antifúngicos ainda é recomendada para o tratamento de infecções invasivas causadas por *C. auris* (WIEDERHOLD, 2019).

A resistência à anfotericina B e às equinocandinas parece ser menos comum, tendo sido relatada de 13% a 35% e de 2% a 7% dos isolados testados, respectivamente. De forma preocupante, até 41% dos isolados apresentam resistência a duas ou mais classes de antifúngicos, e uma minoria de isolados revelou resistência a todas as categorias de antifúngicos disponíveis clinicamente. Por isso, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças recentemente adicionou a *C. auris* à sua lista de ameaças urgentes de resistência antifúngica, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarou uma ameaça crítica em sua lista de patógenos fúngicos prioritários (JOHN, 2023; WIEDERHOLD, 2019).

2.1.3.3 Epidemiologia

Após sua primeira identificação no Japão, em 2009, cepas de *C. auris* têm sido associadas a surtos hospitalares em diversas partes do mundo, agrupadas em 5 clados distintos classificados de acordo com suas regiões de origem. Esses clados incluem o Clado I (Sul-Asiático), Clado II (Leste Asiático), Clado III (Africano), Clado IV (Sul-Americano) e Clado V (Iraniano), cada um apresentando determinantes genéticos de resistência e perfis únicos de resistência antifúngica. Embora inicialmente classificados com base em regiões geográficas específicas, houve relatos de transmissão entre diferentes áreas, com múltiplos clados identificados em locais como Canadá, Quênia e Estados Unidos (KAPOOR, 2019).

Uma avaliação de uma variedade de isolados de *C. auris* indicou que o clado I registrou a maior proporção de isolados com resistência ao fluconazol, anfotericina B e multirresistência (ZHU, 2020).

C. auris é responsável por aproximadamente 1 em cada 10 casos de candidemia na África do Sul, e é a terceira espécie de *Candida* mais comum causando candidemia (MAPHANGA, 2022).

Indivíduos com comprometimento imunológico, tais como receptores de transplante de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoéticas, juntamente com aqueles em tratamentos com medicamentos imunossupressores, enfrentam um risco

particularmente elevado de contrair infecções fúngicas invasivas. Essas infecções estão associadas a índices significativos de morbidade e mortalidade (ZHAO, 2018).

As infecções invasivas causadas por *C. auris* estão associadas com taxas de mortalidade elevadas, onde 60% das hospitalizações resultam em óbito. Essas taxas superam as observadas em candidíase invasiva, que são estimadas entre 25% e 31% para pacientes com 65 anos ou mais (VAZQUEZ, 2023).

Um dos fatores que faz da *C. Auris* uma ameaça à saúde reside no fato de que ela é frequentemente confundida com *Candida haemulonii*, *Candida famata* ou *Rhodotorula glutinis*, e não pode ser corretamente identificada por sistemas comerciais de identificação de leveduras, como Vitek 2 ou API 20C AUX. Em vez disso, a precisão do diagnóstico depende da espectrometria de massa por ionização assistida por matriz (MALDI-TOF) ou métodos moleculares que se baseiam na sequência da região D1-D2 do DNA ribossômico 28S (rDNA) ou na região transcrita interna do rDNA. Isso é preocupante, pois muitos laboratórios não têm acesso imediato a essas tecnologias (HAGER, 2018).

2.2 Fosmanogepix

2.2.1 Introdução

O manogepix é a substância ativa do novo candidato a medicamento denominado fosmanogepix. Este fármaco tem demonstrado eficácia contra uma ampla gama de fungos patogênicos humanos, incluindo *Candida auris*. O fosmanogepix recebeu prioridade e incentivos da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para sete indicações, sendo a candidíase invasiva uma delas, dado seu caráter grave e o risco que representa para vidas humanas. Atualmente, está passando por ensaios clínicos de fase 2 para tratamento de infecções por *C. auris*, aspergilose invasiva e candidíase/candidemia invasiva (ARENDRUP, 2020).

O fosmanogepix, é o pró-fármaco, que é rapidamente metabolizado na substância ativa manogepix por fosfatases sistêmicas após administração intravenosa ou oral (KAPOOR, 2019; WIEDERHOLD, 2019).

2.2.2 Mecanismo de ação

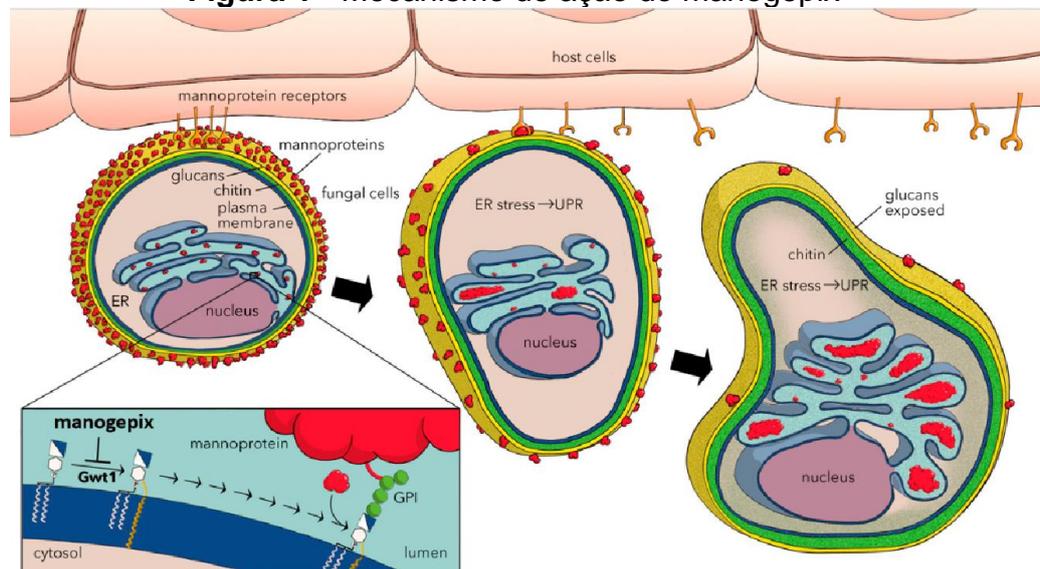
O manogepix atua sobre a enzima inositol aciltransferase Gwt1, presente na via de biossíntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Em leveduras, o GPI media a ligação cruzada de manoproteínas de parede celular ao β -1,6-glucano. As

manoproteínas exercem funções essenciais, como conferir integridade estrutural à parede celular, aderir a superfícies mucosas e facilitar a replicação de fungos patogênicos, podendo resultar em infecções disseminadas (HAGER, 2018; KAPOOR, 2019).

A enzima Gwt1 desempenha o terceiro passo na via de biossíntese da âncora GPI, envolvendo a acilação de inositol. Quando a atividade da Gwt1 é bloqueada, seja por meios genéticos ou químicos, ocorre comprometimento na localização apropriada das manoproteínas na parede celular. Isso resulta em danos à integridade da parede, formação prejudicada de biofilme e dificuldade na formação de tubos germinativos, levando a defeitos significativos no crescimento fúngico (KAPOOR, 2019; ZHU, 2020).

Estudos demonstraram eficácia na inibição da acilação de inositol em fungos, incluindo espécies de *Candida* e *Aspergillus*. No entanto, essa inibição não se estende à forma humana dessa enzima, pois o ortólogo mamífero mais próximo de Gwt1 é a proteína PIG-W, que não é sensível à inibição por manogepix, o que limita o potencial toxicológico em seres humanos (HAGER, 2018; WIDERHOLD, 2019).

Figura 1 - Mecanismo de ação do manogepix



Fonte: SHAW; IBRAHIM, 2020

2.2.3 Farmacocinética e farmacodinâmica

O estudo realizado por Zhao *et al.* (2018), demonstra que o fosmanogepix é eficaz contra *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. auris* em testes com animais, e sua eficácia

depende da quantidade utilizada. Essas características sugerem que a maneira como o medicamento é administrado deve garantir uma quantidade suficiente dele no corpo.

Além disso, foi descoberto que para *C. glabrata*, uma quantidade menor do medicamento é necessária em comparação com outras espécies de *Candida*. Isso sugere que devemos considerar diferentes níveis de suscetibilidade para cada tipo de *Candida*. No futuro, precisamos entender melhor como esses níveis afetam o desenvolvimento clínico deste antifúngico promissor (ZHAO, 2018).

2.2.4 Manogepix comparado a outros antifúngicos

Uma comparação *in vitro* dos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) realizada por Zhu *et al.* (2020) mostra que o manogepix foi de 8 a 32 vezes mais ativo do que as equinocandinas: anidulafungina, caspofungina e micafungina; de 16 a 64 vezes mais ativo do que os azóis: isavuconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol; 64 vezes mais ativo do que anfotericina B; e mais de 1.000 vezes mais ativo do que flucitosina. Ainda neste mesmo estudo, o manogepix foi o agente antifúngico mais ativo testado contra os 200 isolados de *C. auris*, e essa atividade foi independente da fonte clínica, ambiental ou de vigilância de *C. auris*.

Em um estudo *in vivo* de infecção disseminada por *C. auris* em camundongos, conduzido por Hager *et al.* (2018) o fosmanogepix mostrou uma taxa de sobrevivência significativamente superior à anidulafungina. Ambos os medicamentos apresentaram reduções significativas e comparáveis nas Unidades Formadoras de Colônias (UFC) nos rins e pulmões em 48 horas. No entanto, apenas o fosmanogepix demonstrou uma redução nas UFC no cérebro. Isso é contrastante com a baixa penetração no sistema nervoso central observada com as equinocandinas. É plausível que uma melhor penetração cerebral, ou em outros compartimentos não investigados que apresentam um padrão de distribuição distinto, como os olhos, possam ter contribuído para uma melhora geral na sobrevivência.

2.2.5 Potencial de desenvolvimento de resistência

Segundo Kapoor *et al.* (2019) em seu estudo que avalia o desenvolvimento de resistência ao manogepix em espécies de *Candida*: O manogepix demonstrou um baixo potencial para o desenvolvimento de resistência, consistente com outros antifúngicos aprovados e um baixo potencial de resistência cruzada com outras classes de antifúngicos.

A resistência ao manogepix aumentou nos experimentos, porém, como as cepas iniciais já tinham baixa resistência, é possível que algumas ainda permaneceram na faixa clinicamente tratável. Além disso, as cepas com resistência reduzida obtidas neste estudo parecem ser menos aptas, com dificuldades de crescimento em caldo ou colônias menores comparadas com as cepas normais. Estudos clínicos em andamento vão avaliar como as cepas mais resistentes podem afetar o sucesso do tratamento.

2.2.6 Avaliação de segurança clínica

Em estudo clínico de fase 2 publicado por Vazquez *et al.* (2023) o fosmanogepix foi considerado seguro, bem tolerado e demonstrou uma alta taxa de sucesso de 80% no final do tratamento e uma sobrevivência de 85% no trigésimo dia.

O estudo originalmente planejou incluir 15 participantes de 2 locais na África do Sul, porém, devido ao impacto da pandemia de COVID-19 na inclusão de pacientes, apenas 9 participantes foram inscritos. A pesquisa foi encerrada prematuramente devido a essa situação. A população considerada na análise, com base na eficácia do tratamento e na segurança, consistiu em 9 participantes com candidemia. Dentre eles, 8 completaram o tratamento conforme prescrito, enquanto um participante veio a falecer. Apenas 7 participantes concluíram o estudo até o acompanhamento de 4 semanas, com um óbito adicional registrado durante esse período de acompanhamento (VAZQUEZ, 2023).

O estudo foi realizado em unidades de terapia intensiva (UTIs). As condições que levaram à infecção por *C. auris* incluíram fraturas, queimaduras, trauma e distúrbios do sistema nervoso. Todos os participantes foram diagnosticados com infecção por *C. auris* no início do estudo, sem coinfeções com outras espécies de *Candida*. Todos apresentaram apenas candidemia, sem sinais de candidíase invasiva em outros locais. Os 9 pacientes receberam pelo menos uma dose de uma equinocandina (por até 4 dias) antes do início do tratamento com fosmanogepix. Não foram administradas outras classes de antifúngicos antes do tratamento com fosmanogepix (VAZQUEZ, 2023).

Com base nos achados deste estudo, o fosmanogepix mostra-se promissor como uma opção de tratamento segura e eficaz para pacientes com candidemia/candidíase invasiva (VAZQUEZ, 2023).

2.2.7 Fosmanogepix associado a outras drogas

O número limitado de medicamentos antifúngicos, bem como a crescente ameaça de resistência antifúngica em *C. auris*, indica que estratégias de tratamento inovadoras são urgentemente necessárias. Por isso, combinações de antifúngicos com diferentes mecanismos de ação fornecem uma estratégia terapêutica promissora (JOHN, 2023).

O uso de terapias combinadas tem se mostrado uma estratégia eficaz na prevenção do desenvolvimento de resistência a um único medicamento e tem sido amplamente utilizado no tratamento de infecções virais e bacterianas. Além disso, essas terapias apresentam o potencial de aumentar a eficácia através de interações aditivas ou sinérgicas, possibilitando a administração de doses mais baixas de medicamentos e, conseqüentemente, diminuindo a toxicidade associada à dosagem (JOHN, 2023).

John *et al.* (2023) realizou testes *in vitro* de interações envolvendo anidulafungina, voriconazol e anfotericina B com 5-flucitosina ou manogepix por meio de ensaios de tabuleiro de xadrez, análises de superfície de resposta e imagens de microfluídica.

Com base nos valores de concentração inibitória fracionária e nas análises de superfície de resposta, a combinação mais eficaz foi anidulafungina em associada ao manogepix, seguida pela combinação de anidulafungina com 5-flucitosina. A eficácia significativa dessas combinações também foi validada por meio de imagens de microfluídica, que revelaram reduções impressionantes no crescimento fúngico em comparação com as terapias individuais relevantes (JOHN, 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) teve como objetivo: identificar se há atividade antifúngica do novo medicamento fosmanogepix frente a infecções causadas por *Candida auris*.

3.2 Objetivo Específico

Analisar a suscetibilidade *in vitro* expressado através da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do novo medicamento fosmanogepix frente a colônias isoladas *Candida auris*.

Analisar a atividade antifúngica *in vivo* do novo medicamento fosmanogepix em modelo animal e em humanos infectados por *Candida auris*.

4 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi realizada utilizando dados obtidos de artigos do PubMed. A pesquisa foi feita combinando as palavras-chave: *Candida auris*, manogepix e fosmanogepix. Foram encontrados 16 artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023.

Foram incluídos apenas os artigos de acesso gratuito.

Foram excluídos artigos de revisão de literatura e artigos de acesso pago.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Atividade *in vitro*

Dos 17 artigos encontrados na pesquisa, 10 incluíram testes de suscetibilidade *in vitro* da *C. auris* ao manogepix. Os resultados encontrados nos artigos estão listados no Quadro 1 por ordem de publicação do mais antigo ao mais recente.

Quadro 1 - Resultados de suscetibilidade *in vitro* ao manogepix

Ano	Autor	Nome do Artigo	Nº de amostras	Resultados <i>in vitro</i>
2018	Christopher L. Hager <i>et al.</i>	<i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> Evaluation of the Antifungal Activity of APX001A/APX001 against <i>Candida auris</i>	16	CIM ₉₀ = 0,031 µg/ml
2018	Miao Zhao <i>et al.</i>	<i>In Vivo</i> Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of APX001 against <i>Candida spp.</i> in a Neutropenic Disseminated Candidiasis Mouse Model	4	CIM ₅₀ = 0,004 a 0,03 µg/ml
2018	Maiken Cavling Arendrup <i>et al.</i>	APX001A <i>In Vitro</i> Activity against Contemporary Blood Isolates and <i>Candida auris</i> Determined by the EUCAST Reference Method	122	CIM ₉₀ = 0,03 µg/ml (EUCAST)
2019	Nathan P. Wiederhold <i>et al.</i>	Efficacy of Delayed Therapy with Fosmanogepix (APX001) in a Murine Model of <i>Candida auris</i> Invasive Candidiasis	13	CIM ₉₀ = 0,125 µg/ml
2020	Maiken Cavling Arendrup <i>et al.</i>	Manogepix (APX001A) <i>In Vitro</i> Activity against <i>Candida auris</i> : Head-to-Head Comparison of EUCAST and CLSI MICs	122	CIM ₉₀ = 0,03 µg/ml
2020	YanChun Zhu <i>et al.</i>	<i>In Vitro</i> Activity of Manogepix against Multidrug-Resistant and Panresistant <i>Candida auris</i> from the New York Outbreak	200	CIM ₉₀ = 0,03 µg/ml
2022	Tsidiso G. Maphanga <i>et al.</i>	<i>In Vitro</i> Antifungal Activity of Manogepix and Other Antifungal Agents against South African <i>Candida auris</i> Isolates from Bloodstream Infections	394	CIM ₉₀ = 0,016 µg/ml
2022	M. A. Pfaller <i>et al.</i>	Activities of Manogepix and Comparators against 1,435 Recent Fungal Isolates Collected during an International Surveillance Program (2020)	11	CIM ₉₀ = 0,015 µg/ml
2023	Jose A. Vazquez <i>et al.</i>	Clinical Efficacy and Safety of a Novel Antifungal, Fosmanogepix, in Patients with Candidemia Caused by <i>Candida auris</i> : Results from a Phase 2 Trial	9	CIM = 0,008 a 0.015 µg/mL
2023	Larissa L.H. John <i>et al.</i>	Heightened Efficacy of Anidulafungin When Used in Combination with Manogepix or 5-Flucytosine against <i>Candida auris</i> <i>In Vitro</i>	25	CIM ₉₀ = 0,03 µg/ml

Fonte: Autor, 2024.

O teste de suscetibilidade *in vitro* é uma forma de calcular a capacidade que um antifúngico ou antibiótico tem de inibir o crescimento de um determinado microrganismo. Este tipo de teste pode ser feito através de duas principais metodologias: a do Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) ou a do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Por razão do CLSI ser a metodologia predominante nas américas, foi optado por manter no Quadro 1 apenas os resultados desta metodologia, com exceção do artigo publicado por Maiken Cavling Arendrup *et al.* que apresentou seus resultados apenas em EUCAST.

Ambas as metodologias utilizam como unidade de medida a Concentração Inibitória Mínima (CIM), que consiste na quantidade mínima do agente antimicrobiano que consegue inibir o crescimento do fungo ou bactéria. A CIM também pode vir associado a uma porcentagem da inibição observada, sendo identificada pelo número subscrito, como por exemplo o CIM₉₀, que corresponde à concentração mínima para inibir 90% dos microrganismos.

No Quadro 1 foi dada a prioridade aos valores de CIM₉₀, considerando que: para que haja sucesso terapêutico em infecções por *Candida auris*, é necessário que todas ou a maior parte das leveduras seja eliminada. Apenas os resultados do estudo de Maiken Cavling Arendrup *et al.* foram listados em CIM₅₀ por serem a única porcentagem apresentada. O artigo de Jose A. Vazquez *et al.* (2023), não especificou nenhuma porcentagem associada a CIM em seus resultados.

Além dos resultados da CIM, foram levados em consideração a quantidade de isolados de *Candida auris* utilizada em cada estudo. Esta medida ajuda a compreender melhor a variedade de microrganismos testados, e por consequência, o nível de precisão que o estudo buscou nesse teste.

Comparando os valores de CIM obtidos nestes 10 artigos, é notável que há uma diferença considerável nos resultados. Isso se deve às diferentes características genéticas dentro da espécie *Candida auris*. Como já destacado por Kapoor *et al.* em 2019: há, até o momento, 5 clados identificados quando falamos de *C. auris*: Clado I (Sul-Asiático), Clado II (Leste Asiático), Clado III (Africano), Clado IV (Sul-Americano) e Clado V (Iraniano). Cada um apresentando diferentes perfis de resistência fúngica, o que dificulta a determinação de um valor de CIM único.

Entretanto, apesar da variação nos valores de CIM obtidos, quando comparado a outros agentes antifúngicos, o manogepix se destaca por possuir a menor concentração necessária para a inibição da *C. auris*. Todos os 10 artigos fizeram

comparação entre a CIM do manogepix e a CIM de mais de um antifúngico já estabelecido.

O estudo realizado por Zhao *et al.* (2018), demonstra que o fosmanogepix é eficaz contra *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. auris* em testes com animais, e sua eficácia depende da quantidade utilizada. Essas características sugerem que a maneira como o medicamento é administrado deve garantir uma quantidade suficiente dele no corpo. Além disso, foi descoberto que para *C. glabrata*, uma quantidade menor do medicamento é necessária em comparação com outras espécies de *Candida*. Isso sugere que devemos considerar diferentes níveis de suscetibilidade para cada tipo de *Candida*. No futuro, precisamos entender melhor como esses níveis afetam o desenvolvimento clínico deste antifúngico promissor.

A análise de suscetibilidade *in vitro* de Zhao *et al.* (2018) determinou o CIM₅₀ do manogepix contra 5 isolados de *C. albicans*, 5 isolados de *C. glabrata* e 4 isolados de *C. auris*. Todas as 3 espécies de *Candida* foram submetidas à comparação dos CIM₅₀ de manogepix, fluconazol e micafungina. O manogepix demonstrou potente ação antifúngica frente as 3 espécies de *Candida*, e valores de CIM₅₀ menores do que o fluconazol e a micafungina. O manogepix obteve CIM₅₀ entre 0,004 µg/ml e 0,03 µg/ml contra *C. auris*, enquanto a micafungina apresentou CIM₅₀ entre 0,25 µg/ml e 4,0 µg/ml, e o fluconazol CIM₅₀ entre 2,0 e >256,0.

Os dois artigos publicados por Arendrup *et al.* (2018; 2020), apresentam resultados complementares relacionados ao desempenho *in vitro* do manogepix frente a *C. auris* e outras espécies de *Candida*. O primeiro trabalho, publicado em 2018, avalia a suscetibilidade *in vitro* de 540 isolados de candidemia obtidos através do programa nacional de vigilância dinamarquês, incluindo espécies como: *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, e outras. Além disso, também foram incluídos no teste de suscetibilidade 122 isolados de *C. auris* obtidos em hospitais na Índia.

Todos os testes foram realizados utilizando a metodologia EUCAST e como resultados, Arendrup *et al.* (2018) confirmou o manogepix como altamente ativo contra todas as espécies de *Candida*, exceto *C. krusei* e *C. norvegensis*. Nesse mesmo estudo, o manogepix foi comparado aos agentes anfotericina B, anidulafungina, micafungina, fluconazol e voriconazol, e apresentou resultados igualmente ou mais eficazes. Manofepix apresentou CIM entre 0,001 µg/ml e 0,125 µg/ml, enquanto o voriconazol, em segundo lugar obteve CIM entre 0,004 µg/ml e 4,0 µg/ml.

O segundo trabalho, publicado por Arendrup *et al.*, em 2020 analisa os mesmos 122 isolados de *C. auris* da Índia, e sua suscetibilidade *in vitro* aos antifúngicos: manogepix, anfotericina B, anidulafungina, micafungina, fluconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol e itraconazol. Desta vez, diferente do estudo anterior, os valores de CIM foram obtidos e comparados a partir das metodologias CLSI e EUCAST. Mais uma vez, o manogepix obtém melhores resultados de suscetibilidade *in vitro* frente a *C. auris*, com $CIM_{90} = 0,03 \mu\text{g/ml}$ tanto em CLSI quanto por EUCAST. A segunda menor CIM foi obtida pelo posaconazol $CIM_{90} = 0,125 \mu\text{g/ml}$.

Arendrup *et al.* (2020) concluiu que os valores de CIM obtidos nas metodologias CLSI e EUCAST possuem uma excelente correlação, e que pequenas diferenças observadas devem estar relacionadas a diferentes variações genéticas nos isolados de *C. auris*.

Em 2020, Zhu *et al.* analisou a atividade antifúngica *in vitro* do manogepix frente a 200 isolados de *C. auris* coletados em Nova Iorque no período de 2017 a 2020. O estudo comparou a CIM do manogepix com outros 10 antifúngicos, sendo eles: anidulafungina, caspofungina, micafungina, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, anfotericina B e flucitosina. Em seus resultados, o manogepix obteve $CIM_{90} = 0,03 \mu\text{g/ml}$, sendo 8 a 32 vezes mais ativo do que as equinocandinas: anidulafungina, caspofungina e micafungina; de 16 a 64 vezes mais ativo do que os azóis: isavuconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol; 64 vezes mais ativo do que anfotericina B; e mais de 1.000 vezes mais ativo do que flucitosina.

No estudo com o maior número de isolados de *C. auris* conduzido por Maphanga *et al.* (2022) foi analisada uma extensa coleção de 394 isolados de *C. auris*, onde pelo menos 357 eram resistentes a pelo menos uma classe de antifúngicos. Os isolados foram obtidos através Instituto Nacional de Doenças Transmissíveis de Joanesburgo na África do Sul, e incluiu amostras de pacientes de qualquer idade, onde fosse detectada infecção sanguínea por *C. auris*.

O valor de CIM_{90} de manogepix foi de $0,016 \mu\text{g/ml}$, inferior ao de outros agentes antifúngicos utilizados como comparadores, como: itraconazol, voriconazol, posaconazol, fluconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina, flucitosina e anfotericina B. Além disso, esse agente antifúngico demonstrou atividade potente contra isolados de *C. auris* multirresistentes e panresistentes, independentemente do clado ou da presença de mutações genéticas de resistência.

No artigo publicado por Pfaller *et al.* (2022), foi analisada a atividade *in vitro* do manogepix frente a 1.435 isolados fúngicos do programa de vigilância antimicrobiana SENTRY em 2020, abrangendo cepas obtidas na América do Norte, América Latina, Europa e Ásia. A atividade antifúngica foi comparada a outros 7 antifúngicos, sendo eles: anidulafungina, micafungina, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol e anfotericina B. Os isolados faziam parte de diversas espécies de *Candida* como: *C. albicans*, *C. auris*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, entre outras, e também espécies de outros gêneros, como: *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Scedosporium* e outros.

Da *C. auris* foram analisados 11 isolados, onde o manogepix obteve $CIM_{90} = 0,015 \mu\text{g/ml}$. Um valor consideravelmente menor do que o segundo lugar, ocupado pela micafungina, com $CIM_{90} = 0,12 \mu\text{g/ml}$. Este estudo de vigilância internacional evidenciou e confirmou a forte atividade *in vitro* do manogepix contra fungos, abrangendo cepas de *Candida* e *Aspergillus* que demonstraram resistência a equinocandinas e azóis. O amplo espectro de ação do manogepix é notável pela sua eficácia contra diversas cepas de leveduras e fungos menos frequentes, muitas das quais apresentam resistência aos antifúngicos convencionais (PFALLER, 2022).

John *et al.* (2023) realizou testes *in vitro* de interações envolvendo anidulafungina, voriconazol e anfotericina B com 5-flucitosina ou manogepix por meio de ensaios de tabuleiro de xadrez, análises de superfície de resposta e imagens de microfluídica. Com base nos valores de concentração inibitória fracionária e nas análises de superfície de resposta, a combinação mais eficaz foi anidulafungina em associada ao manogepix, seguida pela combinação de anidulafungina com 5-flucitosina. A eficácia significativa dessas combinações também foi validada por meio de imagens de microfluídica, que revelaram reduções impressionantes no crescimento fúngico em comparação com as terapias individuais relevantes.

O teste de suscetibilidade *in vitro* contido no estudo de John *et al.* (2023) obteve para o manogepix $CIM_{90} = 0,03 \mu\text{g/ml}$ frente a 25 isolados de *C. auris*. O valor obtido foi comparado com as CIMs de anfotericina B, fluconazol, voriconazol, anidulafungina e flucitosina, onde o manogepix obteve o menor valor, seguido da flucitosina $CIM_{90} = 0,25$.

5.2 Atividade *in vivo*

Dentre os 14 trabalhos selecionados, 4 deles conduziram experimentos *in vivo*. Dois destes experimentos, realizados por Hager *et al.* (2018) e Wiederhold *et al.*

(2019) têm como objetivo descrever a atividade antifúngica e o sucesso do tratamento em camundongos com candidíase invasiva causada por *C. auris*. O trabalho de Zhao *et al.* (2018) traz informações sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica do fosmanogepix em camundongos com candidíase invasiva causada por *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. auris*. E Vazquez *et al.* (2023), em seu estudo clínico de fase 2, analisou a segurança, tolerabilidade e taxa de sucesso do fosmanogepix no tratamento de 9 pacientes humanos com candidemia causada por *C. auris*.

Hager *et al.* (2018), em seu estudo *in vivo* de infecção disseminada por *C. auris* em camundongos, demonstrou que o fosmanogepix apresenta uma taxa de sobrevivência significativamente superior à anidulafungina. Ambos os medicamentos apresentaram reduções significativas e comparáveis nas Unidades Formadoras de Colônias (UFC) nos rins e pulmões em 48 horas. No entanto, apenas o fosmanogepix demonstrou uma redução nas UFC no cérebro, ao contrário da baixa penetração no sistema nervoso central observada com as equinocandinas. É provável que uma melhor penetração cerebral, ou em outros compartimentos não investigados que apresentam um padrão de distribuição distinto, como os olhos, possam ter contribuído para uma melhora geral na sobrevivência.

Em sua análise de suscetibilidade *in vitro*, Christopher L. Hager *et al.* (2018) encontrou CIM₉₀ = 0.031 µg/ml para o manogepix em 16 isolados de *C. auris*, e compara a outros antifúngicos como a: flucitosina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol. Como resultado, o manogepix marcou um valor de CIM consideravelmente menor do que outros antifúngicos, sendo a anidulafungina a segunda menor com CIM₉₀ = 0,25 µg/ml. A anfotericina B apresentou os piores resultados, com CIM₉₀ = 4,0 µg/ml.

Wiederhold *et al.* (2019) utilizou uma metodologia um pouco diferente, analisando a eficácia do tratamento tardio da candidíase usando o fosmanogepix. Sua análise determinou que o fosmanogepix apresentou resultados positivos e uma boa eficácia, mesmo quando o tratamento foi iniciado com atraso de 24 horas. O estudo usou como comparação dois artigos publicados em 2018 por Hager *et al.* (2018) e Zhao *et al.* (2018) nos quais o tratamento começava duas horas após a inoculação. Esses resultados são particularmente encorajadores, dada a dificuldade de identificação da *C. auris*, tornando necessário que a terapia produza bons resultados mesmo quando a infecção está em estágio avançado.

Wiederhold *et al.* (2019) também realizaram testes de suscetibilidade *in vitro*, obtendo com manogepix CIM₉₀ = 0,125 µg/ml frente a 10 isolados de *C. auris*. E comparou com os agentes antifúngicos: fluconazol CIM₉₀ = >64 µg/ml e caspofungina CIM₉₀ = 0,5 µg/ml.

Vazquez *et al.* (2023) realizaram um estudo clínico de fase 2 envolvendo 9 pacientes com candidemia causada por *C. auris*. A pesquisa foi conduzida em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) e todos os pacientes receberam pelo menos uma dose de um antifúngico equinocandina por até 4 dias antes do tratamento com o fosmanogepix. No fim do estudo, houve o registro de duas mortes, ambas não atribuídas ao tratamento com fosmanogepix. A primeira ocorreu durante o período de tratamento (Dia 11), sendo resultante de uma parada cardíaca em um paciente com sepse por Gram-negativos. E a segunda morte ocorreu após a conclusão do tratamento (Dia 36), em um paciente que desenvolveu pneumonia associada à ventilação mecânica e falência de múltiplos órgãos. Não foram relatados efeitos adversos relacionados ao tratamento.

Vazquez *et al.* (2023) também incluíram um teste de suscetibilidade *in vitro* em seu artigo, obtendo 9 isolados a partir dos pacientes que participaram de seu estudo clínico de fase 2. Os resultados de CIM foram comparados com os antifúngicos: anfotericina B, anidulafungina, micafungina, fluconazol e voriconazol. A pesquisa obteve CIM entre 0,008 e 0,015 µg/mL para o manogepix, que apresenta os menores valores, seguido da micafungina com CIM entre 0,12 µg/mL e 0,25 µg/mL.

6 CONCLUSÃO

Levando em consideração os resultados *in vitro* obtidos, conclui-se que o fosmanogepix apresentou valores de CIM entre 0,004 µg/ml e 0,125 µg/ml frente a colônias de *C. auris*. Os valores de CIM encontrados para o fosmanogepix foram menores do que outros antifúngicos testados, demonstrando atividade antifúngica em baixas concentrações.

Os resultados *in vivo* indicaram que o fosmanogepix foi seguro, bem tolerado, e apresentou eficácia terapêutica frente e infecções causadas por *C. auris* tanto nos estudos com camundongos, quanto com humanos.

Por isso, o fosmanogepix tem grande potencial de ser uma nova alternativa terapêutica farmacológica para infecções causadas por fungos multirresistentes e pan-resistentes como a *Candida auris*.

REFERÊNCIAS

- ARENDRUP, Maiken Cavling *et al.* **APX001A *in vitro* activity against contemporary blood isolates and *Candida auris* determined by the EUCAST reference method.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 62, n. 10, p. 10.1128/aac.01225-18, 2018.
- ARENDRUP, Maiken Cavling *et al.* **Manogepix (APX001A) *in vitro* activity against *Candida auris*: head-to-head comparison of EUCAST and CLSI MICs.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 64, n. 10, p. 10.1128/aac.00656-20, 2020.
- BONATO, Francieli Gesleine Capote *et al.* **Infecção do trato urinário por leveduras do gênero *Candida* revisão de literatura.** *Arq. ciências saúde UNIPAR*, p. 1360-1375, 2022.
- CHOWDHARY, Anuradha; JAIN, Kusum; CHAUHAN, Neeraj. ***Candida auris* genetics and emergence.** *Annual Review of Microbiology*, v. 77, p. 583-602, 2023.
- DE MELO, Isadora Souza Ferraz *et al.* ***Candida SP*, uma breve revisão bibliográfica.** *RECISATEC-REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA-ISSN 2763-8405*, v. 2, n. 5, p. e25129-e25129, 2022.
- HAGER, Christopher L. *et al.* ***In vitro* and *in vivo* evaluation of the antifungal activity of APX001A/APX001 against *Candida auris*.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 62, n. 3, p. 10.1128/aac.02319-17, 2018.
- JOHN, Larissa LH *et al.* **Heightened efficacy of anidulafungin when used in combination with manogepix or 5-flucytosine against *Candida auris in vitro*.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, p. e01645-22, 2023.
- KAPOOR, Mili *et al.* **Evaluation of resistance development to the Gwt1 inhibitor manogepix (APX001A) in *Candida* species.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 64, n. 1, p. 10.1128/aac.01387-19, 2019.
- LIMA, Soraia L.; COLOMBO, Arnaldo L.; DE ALMEIDA JUNIOR, João N. **Fungal cell wall: emerging antifungals and drug resistance.** *Frontiers in microbiology*, v. 10, p. 2573, 2019.
- MAPHANGA, Tsidiso G. *et al.* ***In vitro* antifungal activity of manogepix and other antifungal agents against South African *Candida auris* isolates from bloodstream infections.** *Microbiology Spectrum*, v. 10, n. 1, p. e01717-21, 2022.
- PFALLER, M. A. *et al.* **Activities of manogepix and comparators against 1,435 recent fungal isolates collected during an international surveillance program (2020).** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 66, n. 11, p. e01028-22, 2022.
- SHAW, K. J.; IBRAHIM, A. S. **Fosmanogepix: a review of the first-in-class broad spectrum agent for the treatment of invasive fungal infections.** *J Fungi (Basel)* 6: 239. 2020.

TREVIÑO-RANGEL, Rogelio de J. *et al.* **Recent antifungal pipeline developments against *Candida auris*: a systematic review.** *Journal of Fungi*, v. 8, n. 11, p. 1144, 2022.

VAZQUEZ, Jose A. *et al.* **Clinical Efficacy and Safety of a Novel Antifungal, Fosmanogepix, in Patients with Candidemia Caused by *Candida auris*: Results from a Phase 2 Trial.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 67, n. 5, p. e01419-22, 2023.

WIEDERHOLD, Nathan P. *et al.* **Efficacy of delayed therapy with fosmanogepix (APX001) in a murine model of *Candida auris* invasive candidiasis.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 63, n. 11, p. 10.1128/aac. 01120-19, 2019.

ZHAO, Miao *et al.* ***In vivo* pharmacokinetics and pharmacodynamics of APX001 against *Candida spp.* in a neutropenic disseminated candidiasis mouse model.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 62, n. 4, p. 10.1128/aac. 02542-17, 2018.

ZHU, YanChun *et al.* ***In vitro* activity of manogepix against multidrug-resistant and panresistant *Candida auris* from the New York outbreak.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 64, n. 11, p. 10.1128/aac. 01124-20, 2020.