



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina Veterinária
Trabalho de Conclusão de Curso

Resistência a antifúngicos: uma revisão bibliográfica.

Gama-DF
2023

JÚLIA SANTOS DO NASCIMENTO

Resistência a antifúngicos: uma revisão bibliográfica.

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador (a): Prof (a). Dra. Margareti Medeiros

Gama-DF
2023

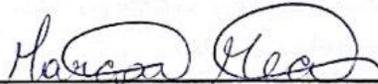
JÚLIA SANTOS DO NASCIMENTO

Resistência a antifúngicos: uma revisão bibliográfica.

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em medicina veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC.

Gama-DF, 28 de novembro de 2023.

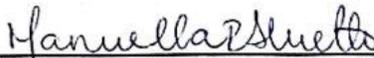
Banca Examinadora



Prof. (a) Dra. Margareti Medeiros
Orientador



Prof. (a) Dra. Tatiana Guerrero Marcola
Examinador



Prof. (a) Msc. Manuella Rodrigues de Souza Mello
Examinador

Resistência a antifúngicos: uma revisão bibliográfica

Júlia Santos do Nascimento¹

Margareti Medeiros²

Resumo:

A resistência a antifúngicos é um fenômeno preocupante na comunidade médica e cada vez mais crescente, fato ocorre quando os agentes fúngicos são expostos a fármacos terapêuticos. Portanto, os agentes etiológicos envolvidos sofrem modificações a níveis genéticos e morfológicos, que contribuem para o desenvolvimento de cepas mais resistentes. No contexto clínico, a resistência a antifúngicos representa uma grave ameaça para pacientes imunocomprometidos e representa uma problemática de saúde única. Esta revisão bibliográfica aborda os aspectos relacionados à resistência dos fungos a antifúngicos, necessários para compreender os mecanismos de resistência microbiana, que auxiliam no conhecimento da atual situação epidemiológica. Também, é discutido os desafios relacionados a identificação da resistência a antifúngicos, as estratégias associadas à prevenção, a pesquisa por diagnósticos e novos alvos terapêuticos. Na contemporaneidade, é fundamental a busca por novas pesquisas e estudos voltados para os mecanismos da resistência clínica, métodos diagnósticos e novos fármacos direcionados à terapêutica. O presente trabalho é uma revisão bibliográfica baseada na literatura frente a visão abrangente da resistência antifúngica ressaltando a importância da compreensão crítica a fim de definir estratégias de combate ao antagonismo fúngico.

Palavras-chave: Terapêutica; Antimicrobianos; Fungos.

¹ Graduando(a) do Curso, Medicina Veterinária do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC. E-mail: juliasantosn6@gmail.com.

² Doutor (a) do Curso Medicina Veterinária do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC. E-mail: margareti.medeiros@uniceplac.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A crescente resistência a antimicrobianos é uma problemática da contemporaneidade e de importância da saúde única. Isso se dá devido às infecções graves e as complicações clínicas de pacientes que, quando não respondem a terapia, apresentam recidiva nas infecções fúngicas que podem ser fatais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2019) o desenvolvimento de microrganismos ultra resistentes, como: bactérias, fungos, vírus e parasitas é consequência de alterações gênicas ou morfológicas quando expostos a drogas antimicrobianas, como por exemplo: antibióticos, antifúngicos, antivirais, antimaláricos ou anti helmínticos. Por sua vez, alteram seus mecanismos estruturais ou genotípicos e permitem a variabilidade e consistência do surgimento da resistência a antimicóticos.

Como resultado, a resistência permite com que os tratamentos medicamentosos sejam ineficazes e que as infecções perpetuem. Por consequência, aumentam a taxa de morbimortalidade em pacientes fragilizados imunologicamente. De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2023) a resistência antimicrobiana ocorre de forma natural, entretanto, o controle ineficiente e incorreto das infecções, a administração indiscriminada de medicamentos, as condições de saneamento básico e sanitária precárias e o manejo inadequado dos alimentos, contribuem para o surgimento da resistência antimicrobiana.

Fato é que na atual conjuntura muito é discutido sobre a resistência a antibióticos, tema extremamente difundido e de alarde mundial para as políticas de intervenção. Entretanto, resistências associadas a outros microrganismos, como fungos, ainda são pouco estudadas, o que resulta na dificuldade da prevenção e no combate à resistência antifúngica (RICHARDSON, WARNOCK, 1993; POLAK, 1999). Dessa maneira, a resistência fúngica possui correlação com o uso indiscriminado e errôneo de antibióticos, que por sua vez afetam a microbiota ambiental, alteram a homeostase dos microrganismos presentes e facultam o surgimento da resistência adquirida dos fungos. Portanto, a resistência a antifúngicos está intimamente relacionada à resistência a antibióticos (MUÑOS, 2006).

Também, a dificuldade nos tratamentos por medicamentos antimicóticos fungicidas e fungistáticos ainda são escassos quando comparados à disponibilidade de medicamentos antimicrobianos, o que é um dos fatores que preocupam a comunidade médica (CASTELLI, 2016).

Diante disso, o crescimento da população considerada grupo de risco está associada às condições de imunossupressão que desenvolvem uma maior susceptibilidade às infecções fúngicas graves. Também, é sabido que a terapêutica quando associada a persistência fúngica geram tratamentos mais longos e conseqüentemente mais onerosos, o que premedita o aumento dos custos de saúde. Dessa maneira, a dificuldade do diagnóstico o torna tardio e inespecífico, como consequência, o insucesso dos resultados do tratamento que permite a disseminação do fungo (TORTORANO *et al.*, 2014).

Logo, os fatores que predisõem a invasão de fungos nos tecidos são: imunossupressão, a terapia antimicrobiana prolongada, fragilidade e defeitos imunológicos, o envelhecimento, a desnutrição, a exposição a grandes quantidades de esporos de fungos, os tecidos previamente lesionados, a umidade da pele e quadros neoplásicos (QUINN *et al.*, 2018).

Por isto, testar a susceptibilidade desses microrganismos é um alicerce para tomadas de decisões na conduta clínica e necessário para o esclarecimento da situação epidemiológica regional, local, e global para que de forma assertiva possa minimizar os riscos e conhecer a resistência fúngica (IZQUIERDO, 2015).

Ainda assim, existe a problemática dos fármacos que são poucos disponíveis e verdadeiramente eficazes. Sendo assim, demonstra-se a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos. Logo, a utilização de fármacos fungistáticos, que atuam de forma indireta e dos fungicidas, que atuam de forma direta, ainda são bastante restritos e limitados no mercado. Os antimicóticos necessitam que as drogas tenham aplicação clínica adequada, com o mínimo de efeitos colaterais importantes (LACAZ, NEGRO, 1991).

Em vista disso, embora subestimadas, as infecções fúngicas em relação às infecções bacterianas, não podem ser negligenciadas. No Brasil, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2010) as micoses são classificadas em superficiais: pitiríase versicolor; cutâneas: dermatofitoses; subcutânea: cromomicose, esporotricose; profundas: paracoccidiodomicose, histoplasmose. Em superficiais oportunistas como: candidíases e dermatomicoses; e as invasivas como: candidemia, criptococose, aspergilose, fusariose, zigomicoses, outras hialohifomicoses e feohifomicoses. Dentre os fungos considerados patogênicos oportunistas estão a *Malassezia spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Penicillium spp.*, *Pneumocystis carinii* e algumas espécies de Zigomicetos (SABOL, GUMBO, 2008).

Outros fungos zoonóticos causadores de doenças que afetam principalmente os animais, são as dermatofitoses, classificados em fungos filamentosos, algumas espécies são: *Microsporum canis*, *Nannuzzi gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *T. verrucosum* (HUBKA *et al.*, 2018). Já as micoses profundas estão subdivididas em subcutâneas, e geralmente os patógenos como a esporotricose, cromomicose e a linfangite epizootica, as sistêmicas, como histoplasmoze, blastomicose e paracoccidiodomicose (QUINN *et al.*, 2018).

Diante o exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca da resistência antifúngica e descrever as causas que levam a resistência, os mecanismos de ação dos antifúngicos mais empregados na clínica e a importância do diagnóstico e tratamento correto para o sucesso terapêutico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Os antifúngicos

Os antifúngicos são classificados de acordo com o mecanismo de ação, sítio-alvo e conformação química. Os que causam dano na membrana celular do organismo eucarioto, conhecidos como os antimicóticos fungicidas, estão presentes os azóis, a anfotericina B e a nistatina. Outra classe de compostos que atuam de forma indireta, como os fungistáticos, que modificam o ambiente do fungo e não são considerados necessariamente antimicóticos são: o mercúrio, prata, zinco, cobre, alguns íons oxidantes, como o permanganato de potássio, água oxigenada, cromatos, sais quaternários, violeta genciana, iodo como tintura, cloro e bromo (LACAZ, NEGRO, 1991).

Um dos desafios nos tratamentos que são utilizados antimicóticos fungicidas está associado a metabolização dos fármacos que sofrem biotransformação predominantemente no fígado, e excreção nos rins. E por conta da potencial toxicidade, animais nefropatas e hepatopatas em grau avançado são impedidos de utilizar os fármacos, o que dificulta no sucesso do tratamento das micoses superficiais e profundas. Ademais, os efeitos colaterais, como náusea, vômito, ardência, descamação, edema e prurido afetam tanto os animais hígidos quanto os animais previamente debilitados (SANDE, MANDELL, 1987).

Os efeitos adversos, a toxicidade e o longo tratamento possuem relação direta com a

resistência natural e a resistência adquirida de algumas espécies fúngicas, o que compromete a produção de novas drogas antimicóticas (MUÑOS, 2016). Os antimicóticos que agem de forma direta nos fungos pela classe farmacológica de acordo com o princípio ativo que são: os Polienos de origem microbiana, os Azóis (imidazólicos e triazólicos), os Equinocandinas, Inibidores de quitina, Alilaminas e Antimetabólicos. O que, ainda assim, limita a disponibilidade farmacológica comercial dos antifúngicos, diretamente relacionada com a resistência antifúngica (BERTO, HERMES, 2023).

Em 2020 foi realizado um estudo para avaliação do comportamento de leveduras do gênero *Candida spp.* em humanos. O estudo demonstrou que as leveduras tornaram-se mais resistentes frente ao medicamento da classe dos azóis utilizado para o tratamento de candidíase. Ademais, o estudo demonstrou uma comparação entre os antifúngicos: o fluconazol, o miconazol, o cetoconazol, a nistatina, a flucitosina e a anfotericina B. Logo, o medicamento mais eficaz relatado pelo estudo foi a Anfotericina B, que apesar de ser eficaz, não era considerado o fármaco de eleição devido a sua alta toxicidade (CAMPOS *et al.*, 2020).

Uma pesquisa em 2002 foi realizada devido ao aumento da casuística de infecções fúngicas que acometem pequenos e grandes animais, o objetivo era estabelecer as principais classes terapêuticas mais utilizadas em cada patologia, no intuito de descrever as recomendações, observado no Quadro 1 e as doses dessas medicações representada na Tabela 2 (NOBRE *et al.*, 2002).

QUADRO 1 - Indicações dos antifúngicos mais frequentemente utilizados nas micoses animais e daqueles em fase de pesquisa.

ANTIFÚNGICOS	MICOSES
Captan	Dermatofitose
Solução de iodo, tolnaftato e tolclclato	Dermatomicoses
Iodeto de potássio	Esporotricose
Clotrimazol	Otites fúngicas, dermatofitose, malassezioses, candidoses e aspergilose nasal
Econazol	Dermatofitose, malassezioses e candidoses
Miconazol	Dermatofitose, malassezioses, candidoses, mastite fúngica bovina, queratomicoses de eqüinos
Enilconazol	Aspergilose aviária, aspergilose nasal de caninos e eqüinos, dermatofitose e malasseziose
Cetoconazol	Micoses superficiais, subcutâneas e sistêmicas
Itraconazol	Micoses superficiais subcutâneas e sistêmicas
Fluconazol	Micoses superficiais, subcutâneas e sistêmicas
Voriconazol*	Micoses sistêmicas, principalmente na candidose, aspergilose e criptococose em pacientes debilitados, imunossuprimidos ou quando houve resistência para outro antifúngico
Posoconazol*	Micoses sistêmicas, principalmente na aspergilose, em pacientes debilitados, imunossuprimidos ou em falha de outro antifúngico
Terbinafina	Dermatofitose
Flucitosina	Criptococose
Anfotericina B	Micoses sistêmicas
Nistatina	Micoses superficiais, otites e metrites, principalmente candidose
Nistatina Lipossomal	Micoses sistêmicas, principalmente na candidose, criptococose e aspergilose em pacientes debilitados, imunossuprimidos ou quando houve resistência para outro antifúngico
Natamicina	Mastites fúngicas bovinas e queratomicose de eqüinos
Griseofulvina	Dermatofitose
Pneumocandinas e Echinocandinas *	Micoses sistêmicas, principalmente em candidose e aspergilose em pacientes debilitados, imunossuprimidos ou quando houve resistência para outro antifúngico

*Antifúngicos em fase I, II ou III de estudo para liberação comercial do medicamento

Fonte: NOBRE, 2002.

TABELA 2 - Indicação e dosagens dos antifúngicos para uso sistêmico nas micoses superficiais, subcutâneas e profundas de cães e gatos.

ANTIFÚNGICOS	MICOSE			
	SUPERFÍCIAIS (mg/kg/dia)		SUBCUTÂNEAS E PROFUNDAS (mg/kg/dia)	
	CÃES	GATOS	CÃES	GATOS
Cetoconazol	5-30	5-30	10-30	10-30
Itraconazol	até 5	1,5-3	10-20	10-20
Fluconazol	2,5-5,5	2,5-5	2,5-5,5	2,5-5
Terbinafina	-	Até 20*	-	-
Griseofulvina	25-50	25-50	-	-
Flucitosina	-	-	125-250	125-250
Anfotericina B	-	-	0,2-0,8**	0,1-0,8**

* a cada 24 ou 48 horas;

** deve ser avaliado a condição geral do animal para estipular o intervalo entre doses.

Fonte: NOBRE, 2002.

2.1.1 Azóis

Os imidazóis são considerados fungistáticos que atuam de forma indireta no fungo e o mecanismo de ação é a interferência na síntese do ergosterol no citocromo P-450, que se liga aos fosfolípidios da membrana. Por consequência, aumenta a fluidez da célula, permite alterações na

permeabilidade da membrana e impede o crescimento fúngico por falta na recepção dos nutrientes. O que gera alterações morfológicas e causam o extravasamento das organelas celulares, a necrose da célula fúngica e a morte celular (RICHARDSON, WARNOCK, 1993).

Os fármacos como fluconazol, itraconazol, cetoconazol e miconazol são considerados fungistáticos que atuam em algumas leveduras, dermatófitos e fungos dimórficos, que apresentam também discreta ação antiprotozoária e antibacteriana (MCVEY, 2016).

A classe dos derivados azólicos pode ser subdividida em imidazólicos, como: miconazol, econazol, isoconazol, cetoconazol e tioconazol. Já os triazólicos são: itraconazol, fluconazol, terconazol, sertaconazol, saperconazol, genaconazol e voriconazol. Vale ressaltar que é necessário a compreensão de cada espécie fúngica e como as mesmas se comportam frente ao fármaco, na tentativa de reduzir a resistência a antifúngicos (CRUZ, 2015).

Os azóis tratam de forma sistêmica e a administração é realizada por via oral, ou seja, os tratamentos a longo prazo devem ser acompanhados de forma assídua, uma vez que utilizados na clínica médica por causar menos efeitos colaterais e adversos, ainda assim devem ser utilizados com cautela em hepatopatas graves (MCVEY, 2016).

Por serem antifúngicos de largo espectro sobre leveduras e bolores, sua ação fungistática ou fungicida depende da concentração plasmática disponível administrada da droga. Alguns triazólicos como o fluconazol e o itraconazol possuem as características de amplo espectro e uma vantagem é que possuem os efeitos tóxicos reduzidos em animais considerados hígidos ou com sub lesões hepáticas e renais (LACAZ, NEGRO, 1991).

O clotrimazol foi o primeiro do gênero a ser comercializado. Entretanto, logo mais foi evidenciado que as concentrações plasmáticas eram inconsistentes e foi implementado um novo medicamento para tratamentos antifúngicos, o miconazol (BERTO, HERMES, 2023).

O itraconazol é outro antimicótico do gênero azol, utilizado em humanos e em animais com algumas ressalvas em comuns, o fato da apresentação para administração por via oral viabiliza a redução da concentração plasmática do fármaco e por consequência o prejuízo em seu efeito pleno em humanos e animais com absorção prejudicada em hepatopatas graves ou com insuficiência hepática (MUÑOZ, 2016).

O cetoconazol é o medicamento que apresentou concentrações plasmáticas consistentes e de forma mais segura, assim, levando em consideração os baixos efeitos tóxicos. Geralmente utilizada em infecções de candidíase crônica mucocutânea em humanos apresentou grande

sucesso terapêutico. Ademais, mostrou-se atividade para coccidioides, histoplasma, blastomyces e dermatófitos (HORSBURGH, KIRKPATRICK, 1983).

O fluconazol é um dos medicamentos que demonstrou-se eficiente para o combate às infecções fúngicas, quando comparado a Anfotericina B, demonstrou efetividade com menos efeitos colaterais e menos toxicidade (KASPER, 2016).

2.1.2 Anfoterecina B

A Anfotericina B é um medicamento constituído por agentes derivado do actinomiceto *Streptomyces nodosus*, de uso sistêmico, classificado como antibiótico do gênero polieno, é um fungicida de amplo espectro (CRUZ, 2015). Também, é um medicamento utilizado em tratamentos para leishmaniose como leishmanioestático, ou seja, atinge de forma direta e causa fragilidade da membrana plasmática do fungo e conseqüentemente a necrose e morte celular. Para Macvey (2016), o fungicida é efetivo contra os agentes *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* e *Sporothrix schenckii*.

Geralmente é administrada por via intravenosa e uma das cautelas em relação ao uso clínico é a toxicidade renal. Sendo assim, um impedimento para animais diagnosticados com doença renal crônica e injúria renal aguda em estágio de cronicidade. Portanto a administração do medicamento deve ser acompanhada minuciosamente, e a suspensão do mesmo previne a instalação de uma injúria renal quando há suspeita de injúria renal aguda ou injúria renal crônica agudizante (SPINOSA, GÓRNIK, BERNARDI, 2023).

As espécies *A. felis*, *A. parafelis*, *A. lentulus*, *A. pseudofelis*, *A. calidou*, *A. pseudoviridinutans*, *A. udawae*, *A. flavus*, *A. sydowii* e *A. terreus* apresentaram resistência a Anfotericina B. E por virtude da elevada toxicidade renal é contraindicada para infecções fúngicas invasivas. Ademais, a via de administração por ser exclusivamente intravascular é um empecilho quando associada a terapia prolongada (WIEDERHOLD, 2017).

Anfotericina B ainda ainda por possuir uma maior toxicidade quando comparada aos outros antimicóticos, os seus efeitos adversos como: nefrotoxicidade, anorexia, vômito, hipocalemia, acidose, hipomagnesemia, flebite, arritmias cardíacas, anemia, febre, calcinose cutânea, e dores articulares generalizadas e depressão da medula óssea em aves, são levados em

consideração antes de tornar-se uma escolha terapêutica (VIANA, 2019).

A nefrotoxicidade da Anfotericina B é bem descrita e consolidada na literatura da medicina veterinária, mas também é tóxica para fígado, coração e medula óssea. Portanto, reafirma-se a necessidade do uso do medicamento de maneira cautelosa, a fim de minimizar os riscos que o fármaco pode trazer ao paciente (CRUZ, 2015).

Cães submetidos ao medicamento manifestam febre leve a moderada, que pode perdurar até 36 horas após a administração. A toxicidade renal é um fator importante para cães, já que pode levar a injúrias agudas, e como não é facilmente reversível mesmo após a suspensão terapêutica, pode ocasionar uma lesão renal irreversível, como a doença renal crônica e extremamente tóxica pela via parenteral. A recomendação do uso em pequenos animais é para o tratamento de otomicose por leveduras, criptococose em gatos e em grandes animais para o tratamento de metrite por *Candida sp.* em éguas (NOBRE *et al.*, 2002). Ainda assim, é um medicamento importante para tratamento de fungos dimórficos e leveduras e geralmente o tratamento tem duração de 6 a 10 semanas em dias intermitentes (MCVEY, 2016).

O mecanismo de ação da anfotericina B está associado à ligação com o ergosterol, que promove a instabilidade da membrana plasmática fúngica por meio do aumento dos níveis de radicais livres. Consequentemente resulta na oxidação da célula fúngica e o extravasamento do conteúdo celular, seguido de morte celular (MCVEY, 2016).

2.1.3 Nistatina

A nistatina é considerada um polieno de origem microbiana, derivado do microrganismo *Streptomyces noursei*. Geralmente utilizado na medicina humana, a literatura descreve que é bem tolerada para humanos em casos de terapia prolongada, e na maioria dos casos de candidíase é um fármaco de escolha médica (CAMPOS *et al.*, 2020).

A nistatina é um medicamento antibiótico de amplo espectro e apesar dessa característica farmacológica, somente é utilizada em casos de candidíases na medicina veterinária. Outra característica do fármaco é a sua elevada toxicidade pela via intravenosa ou intramuscular, sendo assim, a administração da nistatina deve ser realizada somente por via tópica em formulações de cremes e pomadas, geralmente utilizado em mucosas (CRUZ, 2015).

O mecanismo de ação do fármaco está associado a ligação de esteróides presentes na

membrana celular dos fungos mais passíveis que alteram a permeabilidade de membrana celular que resulta no extravasamento de organelas celulares, necrose e morte celular (CAMPOS *et al.*, 2020).

2.1.4 Griseofulvina

A griseofulvina é um antimicrobiano fungistático sintetizado pelo fungo *Penicillium griseofulvum*, que age de forma indireta nos microrganismos alterando meio e por consequência, inibindo o crescimento fúngico. A griseofulvina corriqueiramente é utilizada em tratamentos de dermatofitoses. Entretanto, existem relatos que indicam o desenvolvimento de resistência. Ademais, a medicação é administrada por via oral, o que está associada a biotransformação hepática e excreção renal, sendo apenas considerada eficiente pela via oral (MCVEY, 2016).

Ainda sobre a biotransformação em cães, a metabolização é mais rápida do que em seres humanos, e por conta dessa característica espécie-específica, as dosagens em cães são mais elevadas. Embora ainda não seja descrito o mecanismo de eliminação da droga, e as implicações da excreção do fármaco (NOBRE *et al.*, 2002).

As contraindicações são para animais gestantes ou hepatopatas graves por conta da biotransformação hepática, deve ser usado com cautela em felinos jovens e portadores da FIV (Vírus da Imunodeficiência Felina). Os efeitos adversos associados são anorexia, vômito, diarreia, alterações hematológicas, hepatotoxicidade, fotossensibilização e dermatite (VIANA, 2019).

Os efeitos adversos descritos em cães estão associados a distúrbios do trato gastrointestinal, também a droga possui efeito teratogênico, que acarreta em malformações do feto durante o desenvolvimento intrauterino, não recomendável para animais em reprodução. Em felinos filhotes a administração da griseofulvina é pertinente a causa da ataxia, letargia, anorexia e a panleucopenia. Além disso, pode causar febre, cefaléia e distúrbios associados ao sistema nervoso, o que reforça os efeitos perigosos para a saúde humana e animal (NOBRE *et al.*, 2002).

Ainda sobre os efeitos adversos descritos em animais, a griseofulvina causa distúrbios em tecidos hematopoiéticos quando administrada por via oral, e por esse motivo, devem ser realizados hemogramas para acompanhamento da série vermelha e da série branca. Sendo que, qualquer alteração apresentada em exames, o tratamento deve ser interrompido (CRUZ, 2015).

O mecanismo de ação está associado ao impedimento da mitose fúngica, quando relatada em dermatofitoses. Outro mecanismo está relacionado a aderência à queratina das células da epiderme até atingir o epitélio colonizado pelos fungos (MCVEY, 2016).

Bem como o mecanismo de ação, o fármaco atua sobre determinados dermatófitos, onde o composto se liga à queratina, e impede que o fungo degrade a queratina presente na epiderme e em alguns anexos tegumentares. Por consequência, provoca a morte fúngica por não disponibilizar os nutrientes necessários (CRUZ, 2015).

2.1.5 Flucitosina

A flucitosina é um medicamento de ação e indicação pirimidina fluorinada antifúngica, não é muito utilizado na medicina veterinária. A cautela e a contra-indicação em animais gestantes e ou lactantes, deve ser utilizado com cautela em animais com nefropatias, hepatopatias ou animais com distúrbios hematológicos. Além disso, os efeitos adversos associados a flucitosina são: náusea, vômito, diarreia, depressão da medula óssea, estomatite e ulcerações da mucosa oral, além de elevar as enzimas hepáticas (VIANA, 2019).

Portanto, a flucitosina apenas é utilizada em terapêuticas antifúngicas em concomitante com outro composto ou princípio ativo. O mecanismo de ação está associado a desanimada da 5-flucitosina da parede fúngica, convertida em 5-fluoruracila e é assimilada ao RNA mensageiro para sintetizar códons e proteínas defeituosas (MCVEY, 2016).

2.1.6 Equinocandinas

As equinocandinas é uma classe de antifúngicos lipopeptídeos, chamados também de lipopeptídeos semissintéticos, que são utilizados para o tratamento de infecções causadas por *Candida spp.*, e *Aspergillus spp.*, apenas. Os demais microrganismos as equinocandinas não demonstraram efetividade. O mecanismo de ação está associado a inibição da síntese de beta-1,3-glucano sintetase que é um importante constituinte da parede celular (NOBRE *et al.*, 2002).

A atividade da inibição da síntese provoca um extravasamento de componentes da célula fúngica por alteração da pressão osmótica, além disso, promove efeitos secundários,

consequentes da inibição da síntese de beta-1,3-glucano sintase, como a quitina e o ergosterol (BERTO, HERMES, 2023).

O cilofungin foi o primeiro a ser utilizado como antifúngico e seu comportamento foi positivo em relação a cepas resistentes quando comparado a outros antifúngicos. Entretanto, por ser liofilizado e solúvel em polietileno demonstrou-se elevada toxicidade (NOBRE *et al.*, 2002).

2.1.7 Antifúngicos de uso tópico

São os fármacos utilizados para infecções fúngicas de pele e algumas infecções fúngicas de mucosas e tratos, alguns antisépticos fenólicos são utilizados, como: hexaclorofeno; alguns antisépticos à base de amônio quaternário; iodetos; alguns azóis, como clotrimazol, cetoconazol, e miconazol; nistatina; compostos como: ácidos propiônicos, salicílico, undecanoico, clorfenesina, natamicina; salicilamida e 8-hidroxiquinolonas. Os antifúngicos de amplo espectro considerados mais efetivos são os da classe dos azóis, imidazóis, e os polienos antimicrobianos, natamicina e nistatina (MCVEY, 2016).

Dois azóis que são utilizados na clínica terapêutica com via de administração de uso tópico são o econazol e o miconazol. Ambos são recomendação de uso tópico por conta da sua toxicidade. A ação contra os fungos está associada respectivamente para fungos filamentosos e para dermatofitose, malasseziose e candidíases mucocutâneas. Dessa forma, o fármaco penetra de maneira eficaz a camada córnea da pele e concentra-se até 4 dias após a aplicação (NOBRE *et al.*, 2002).

2.2 Mecanismos de resistência a antifúngicos

O fenômeno da resistência a antifúngicos é análogo a animais e humanos imunodeprimidos que, são suscetíveis a desenvolverem infecções secundárias graves e severas complicações clínicas, a consequência do diagnóstico tardio e do tratamento prolongado resultam no surgimento de cepas ainda mais virulentas e patogênicas que podem oferecer riscos à saúde humana e animal (RICHARDSON, WARNOCK, 1993; POLAK, 1999).

Ainda assim, as infecções fúngicas por antecederam a um fator primário, associado a indivíduos imunodeprimidos, em situações de vulnerabilidade imunológica, ou de doenças

preexistentes concomitantes, como nos animais, a título de exemplo em gatos positivos para FIV (Vírus da Imunodeficiência Felina) possibilita o surgimento de doenças locais e sistêmicas afetadas por um sistema imunológico debilitado que incita a instalação de infecções fúngicas oportunistas patogênicas. Além disso, os tratamentos com corticóides podem debilitar o sistema imunológico, e causam uma imunodepressão. Por consequência, viabiliza o crescimento de fungos oportunistas que tornam-se patogênicos (ROCHA, 2017).

A resistência clínica está atrelada a falha terapêutica pelo paciente que não responde ao antimicótico, além dos pacientes imunodeprimidos que estão suscetíveis ao insucesso do tratamento, também existe a característica dos fungos de conseguirem criar biofilmes quando associados a pacientes com acesso venoso e cateteres em ambientes hospitalares propícios, válvulas cardíacas artificiais e outros dispositivos que atribuem a formação do biofilme fúngico e consequentemente, a resistência do fungo frente a ação do fármaco (COWEN *et al.*, 2015).

A farmacocinética dos medicamentos utilizados na clínica ainda não é esclarecida, e ainda não há uma boa compressão dos antifúngicos, o que propicia a exposição do microrganismo ao fármaco com concentrações plasmáticas inespecíficas que contribuem para a resistência clínica. Por consequência, o surgimento de novas cepas resistentes primárias que são menos suscetíveis ao agente antifúngico, e manifestação de cepas secundárias que adquirem o mesmo mecanismo de resistência, sendo insensibilizadas pelo fármaco (COWEN *et al.*, 2015).

Sendo assim, os mecanismos de resistência microbiológica acontecem quando o agente etiológico, como os fungos, possuem capacidade de crescimento mesmo em presença do fármaco anti micótico em doses terapêuticas. Pode ocorrer de forma primária, secundária ou adquirida. Respectivamente, ocorre quando há uma cepa com resistência farmacológica, e quando há outra sensível às concentrações do fármaco. O mecanismo da resistência adquirida está associado a uma cepa fúngica que foi previamente sensibilizada, mas que desenvolve a resistência após a exposição ao fármaco, tal meio atribui para mudanças nas características morfológicas e ou genotípicas do fungo(CAMPOS *et al.*, 2020).

As respostas celulares, moleculares e bioquímicas estão associadas a resistência clínica e aos fatores de virulência dos fungos, por mais que a administração de fármacos sejam nas dosagens e concentrações corretas, ainda assim, esses mecanismos acontecem respectivamente a troca de cepas sensíveis, alteração genética dos fungos, e promovem a resistência secundária por meio de uma expressão gênica e mudança do tipo celular fúngico (CAMPOS *et al.*, 2020).

Os fatores de virulência associados às medicações terapêuticas são de causa multifatorial, mas as alterações moleculares, bioquímicas e morfológicas convergem com o envolvimento de cepas resistentes primárias menos suscetíveis e com cepas resistentes secundárias que adquirem um aspecto oriundo de uma cepa que deveria ser suscetível. Tais alterações permitem o aumento na síntese de ergosterol, auxiliam na formação de biofilmes, que são capazes de diminuir o sequestro da droga pelo agente fúngico, defeitos mitocondriais, anormalidades cromossômicas, e alteração na bomba de efluxo são características vistas como fatores celulares adaptativos das espécies, por sua vez, viabiliza o desenvolvimento da resistência a antifúngicos e torna o seu combate cada vez mais desafiador (COWEN *et al.*, 2015).

O mecanismo bioquímico modifica as características morfológicas por meio da expressão fenotípica, que auxiliam na redução da concentração do fármaco sérico por mudanças do sítio ativo, além de acelerar a excreção do fármaco. Dessa forma, com efeito na redução de sua eficácia. Já do mecanismo molecular, ocorre uma variação gênica, como as mutações que favorecem o surgimento da resistência a antifúngicos (CAMPOS *et al.*, 2020).

Um estudo retrospectivo de Denning (2020) demonstrou em humanos, as classes das drogas antifúngicas, as vias de administração dos fármacos, suas respectivas patologias e as preocupações associadas a resistência clínica antifúngica (Quadro 3), o que reforça ainda mais a necessidade de conhecer o status epidemiológico local e a prática no desenvolvimento de novos medicamentos que possam contrapor a resistência a antifúngicos. Com o objetivo de melhorar a eficiência dos fármacos antifúngicos pode haver a associação de outras drogas, entre elas o DMSO (Dimetilsulfóxido).

O DMSO apresenta diversas aplicabilidades na medicina veterinária e na medicina humana, e está associado ao efeito coadjuvante que potencializa os antimicóticos, antivirais, antiparasitários e antibióticos de origem bacteriana, que atua na alteração da permeabilidade da membrana e sua vantagem também está atrelada a baixa toxicidade (SANTOS, 2008).

QUADRO 3 - Agentes antifúngicos essenciais avaliados pela OMS.

Antifúngico	Rota(s)	Indicações primárias	Preocupações com a resistência
Griseofulvina	Oral	Tinea corporis e capitis	Alguma resistência clínica descrita
Fluconazol	Oral, IV	Candidíase mucosa, profilaxia em leucemia, TCTH e cuidados intensivos, tratamento e terapia de manutenção para criptococose	Todos os bolores, incluindo os resistentes ao Aspergillus. Taxas de resposta mais baixas para micoses endêmicas, como a histoplasmose. Todas as cepas de <i>Candida auris</i> e <i>Candida krusei</i> resistentes – algumas outras espécies menos suscetíveis ou resistentes
Anfotericina B	IV e tópico	Candidíase invasiva e meningite criptocócica, infecções fúngicas endêmicas. Terapia empírica na neutropenia febril. Taxa de resposta mais baixa para aspergilose invasiva do que azóis	<i>Aspergillus terreus</i> e <i>nidulans</i> resistentes. Algumas cepas de <i>Candida auris</i> resistente. Vários fungos intrinsecamente resistentes
Flucitosina	Oral, IV*	Meningite criptocócica, candidíase neonatal e <i>Candida</i> endocardite e endoftalmite, outras infecções fúngicas raras	Baixos níveis de resistência em <i>Candida</i> e <i>Cryptococcus</i> . <i>Aspergilli</i> e a maioria dos mofo e fungos endêmicos resistentes
Itraconazol	Oral, IV*	Todas as infecções cutâneas, todas as formas de aspergilose, infecções fúngicas endêmicas, candidíase mucosa, profilaxia na leucemia	Aumento dos problemas de resistência em <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>flavus</i> e <i>niger</i> . Alguma resistência cruzada com fluconazol em <i>Candida</i>
Voriconazol	Oral, IV	Aspergilose invasiva e crônica, alguns fungos raros	Alguma resistência cruzada aos azol em <i>Aspergillus</i> . <i>Mucorales</i> intrinsecamente resistentes
Natamicina 5%	Tópico, olho	Ceratite fúngica	Agente mais eficaz, mas alguns fungos mais raros resistentes, provavelmente
Equinocandinas (micafungina, caspofungina, anidulafungina)	4	Candidaemia, candidíase invasiva, aspergilose pulmonar invasiva e crônica, profilaxia	Agente mais eficaz para a maioria das infecções por <i>Candida</i> , especialmente a maioria das cepas de <i>Candida auris</i> . Menos eficaz que os azóis para a aspergilose.

*Muitos países só têm oral

TCTH, transplante de células-tronco hematopoéticas; ; IV, intravenoso.

Fonte: DENING, 2020.

No ambiente hospitalar humano existe uma diretriz que permite o uso da implementação terapêutica empírica a fim de retardar a morbimortalidade da infecção fúngica e suas respectivas complicações. Segundo a Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2015) publicou um guideline que recomendava a comunidade médica humana o uso da terapêutica empírica em casos de infecções fúngicas invasivas com fluconazol ou com um fármaco da classe Equinocandina, especificamente em casos de neutropenia. E em casos que o paciente já tenha sido previamente exposto a algum fármaco da classe dos azóis e ocorre persistência da infecção, a diretriz recomenda o uso apenas de uma equinocandina (PAPPAS *et al.*, 2015).

Mesmo que a terapia seja executada de forma assertiva, estudos apontam que a mortalidade ainda pode ocorrer na porcentagem variante de 19% a 49% por complicações decorrentes da infecção fúngica. Ademais, estudos na Espanha determinaram à comunidade médica o uso de antifúngicos de forma empírica em humanos com fluconazol, já que candidemias *in vitro* respondiam significativamente o fármaco. Entretanto, ainda assim, a terapia empírica em infecções fúngicas é menos assertiva do que a terapia empírica de antimicrobianos, já que uma das causas é que 70% da terapia antifúngica é implementada devido às dificuldades diagnósticas enfrentadas pelos clínicos médicos e especialistas (FONSECA, 2014).

Outro estudo retrospectivo demonstrou que pacientes em pós-cirúrgicos ambientados em

UTI (Unidade de Terapia Intensiva) sugeriram que 38% de 29 pacientes desenvolveram infecções fúngicas após a colonização. Fato que se dá por leveduras existentes em área hospitalar, pela colonização de vegetais, do ar atmosféricos e da água, além dos funcionários que carregam essas leveduras, alguns gêneros são: *Pichia spp.*, *Hanseula spp.*, *Rhodoturoloa spp.* e *Trichosporon spp.* Outros fungos filamentosos, como o *Aspergillus spp.*, também podem colonizar ambientes hospitalares que geram a infecção em pacientes suscetíveis (ANVISA, 2010).

2.2.1 Azóis

Os azóis por serem empregados em largo uso nas infecções fúngicas têm demonstrado uma resistência associada ao gênero *Candida spp.* (LACAZ, NEGRO, 1991). Sendo classificadas entre albicans e não albicans, ainda vê-se a preocupação da comunidade médica. Já que é um fungo oportunista, mas de caráter zoonótico (CAMPOS *et al.*, 2020).

Um estudo realizado na Europa na década de 90 concluiu que a *C.glabrata* era a espécie associada a maior taxa de mortalidade e que os óbitos estavam diretamente relacionados com a maior idade e com a gravidade da doença de base ou de doenças secundárias graves (CRUZ, 2015). Já em humanos, o fluconazol da classe dos azóis, apresentou efetividade terapêutica para meningite criptococose, mas não demonstrou efetividade para casos de aspergilose, mucormicose, a *C. glabrata* e a *C.Krusei* (KASPER, 2016).

A desvantagem associada ao efeito dos azóis é que a concentração plasmática está associada diretamente com a característica do comportamento farmacológico, ou seja, a dose terapêutica é que premedita a ação fungistática ou fungicida. Existe uma probabilidade que essa característica esteja associada ao surgimento da resistência, o que permite a persistência fúngica no organismo e a resposta imunológica seja ineficiente, que viabiliza um ambiente favorável para células fúngicas resistentes, o que torna o grupo azol mais suscetível a resistência (BERTO, HERMES, 2023).

2.2.2 Anfotericina B

A anfotericina B apresenta o seu mecanismo de resistência associada ao aumento dos níveis de radicais livres que alteram o ergosterol, entretanto o microrganismo *C. tropicalis* produz menos radicais livres e altera a atividade mitocondrial, que se caracteriza como uma das espécies

que menos apresentam resposta terapêutica (BERTO, HERMES, 2023).

Ainda sobre o mecanismo de resistência, segundo Pierce (1978), existe uma relação proporcionalmente direta, ou seja, quanto maior a concentração da droga na tentativa de reduzir ou impedir o crescimento de determinadas cepas, maiores são as concentrações de ergosterol e esteróis. O que pode ser explicado pela mutação de genes desses microrganismos que codificam enzimas envolvidas na produção do ergosterol, responsável pela manutenção fisiológica dos fungos.

As mutações associadas à produção de ergosterol para a Anfotericina B para a avaliação da resistência *in vitro* são: ERG2, ERG6, ERG3/ERG11. Todas essas substâncias causam resistência significativa, mas não são patogênicas, o que de certa forma não significa que não possam causar a doença (BERTO, HERMES, 2023).

2.2.3 Flucitosina

A flucitosina é um medicamento pouco usado por conta do fácil desenvolvimento dos microrganismos quando utilizados nos tratamentos para *Candida spp.*, sendo as albicans e não albicans, e também de *C. neoformans*. Portanto, a maioria dos fungos considerados filamentosos apresentam resistência ao antifúngico (MCVEY, 2016).

2.2.4 Equinocandinas

As equinocandinas embora apresentem a resistência, ainda não é tão preocupante quanto aos fármacos da classe dos azóis, algumas instituições dos EUA relataram crescente mecanismo de resistência em pacientes que possuem comorbidades múltiplas e aqueles que foram previamente expostos ao grupo dos azóis, mas não obtiveram sucesso terapêutico. Um estudo demonstrou que pacientes expostos a equinocandinas na qual foi isolado a *C.glabarta* exemplificou que 90% dos pacientes apresentaram deficiência terapêutica (WIEDERHOLD, 2017).

A aplicação de equinocandinas está associada principalmente à resistência de microrganismos fúngicos com resultado positivo, como: *C.glabrata*, *C.haemulonii*, *C.lusitaniae* e *C. Krusei* quando comparada a ineficiência dos azóis. Entretanto, vale ressaltar que existe uma

variabilidade de síntese da beta-1,3-glucano entre as espécies fúngicas, o que dificulta a aplicabilidade da terapêutica quando se desconhece a espécie em questão. Sendo assim, a presença de glucano na parede celular fúngica tem importância no sucesso terapêutico para eficácia dos fármacos dessa classe (BERTO, HERMES, 2023).

2.3 Métodos diagnósticos: a importância do teste de susceptibilidade

A resistência a antifúngicos ainda é pouco discutida, fato é que está relacionado com a predisposição como: a imunossupressão, a terapia antimicrobiana prolongada, os defeitos imunológicos, a imaturidade, o envelhecimento, a desnutrição, a exposição a grande quantidade de esporos de fungos, aos tecidos traumatizados, a umidade persistente na superfície da pele e a algumas condições neoplásicas (QUINN *et al.*, 2018).

Para a realização de um diagnóstico assertivo e no intuito do sucesso terapêutica, faz-se primeiramente necessário conhecer as características dos fungos, que são seres eucariontes, ou seja, verdadeiros e estão subdivididos em filamentosos, pluricelulares que formam hifas e promovem a fixação do fungo no substrato, compõem o micélio e as colônias, e que são possivelmente visíveis a olho nu. Outro tipo de classificação são os fungos unicelulares, microrganismos mais simples como as leveduras e que não realizam fotossíntese (TORTORA, FUNKE, CASE, 2012).

Por se tratarem de microrganismos eucariontes, os fungos possuem organelas, como a parede celular, a membrana citoplasmática, o retículo endoplasmático rugoso, responsável pela síntese de ribossomos, o retículo endoplasmático liso, que sintetiza lipídios, o aparelho de golgi e as mitocôndrias (CRUZ *et al.*, 2020).

Tais características são necessárias para escolha correta do fármaco, em dose e concentração para atingir o sucesso terapêutico, uma vez que as espécies fúngicas apresentam uma variabilidade morfológica na composição da parede celular, o que pode comprometer a ação de determinados fármacos fungistáticos, dessa forma, contribuem para o desenvolvimento da resistência fúngica (CRUZ, 2015).

Com isso, os antifungogramas possuem a finalidade de definir a sensibilidade de determinados microorganismos a antifúngicos ou fármacos de origem bacteriana, avalia também a resistência a antifúngicos. Comumente utilizado na patologia clínica para classificar o agente

causador da doença. Atualmente na medicina veterinária pouco é solicitado para avaliação de substâncias antifúngicas por conta da baixa disponibilidade de fármacos da classe. Portanto, a variabilidade de características entre as espécies dificulta o desenvolvimento de métodos padronizados, como ocorre em antibiogramas para bactérias (WIEDERHOLD, 2017).

Alguns métodos diagnósticos são implementados na medicina humana e animal, como o diagnóstico microbiológico, mais corriqueiramente solicitado na rotina clínica. Entretanto, o diagnóstico para espécies de alguns fungos, por apresentarem uma grande diversidade de características entre si, ainda é um desafio já que alguns microrganismos fúngicos colonizam simbioticamente mucosas e está presente em ambientes onde há disseminação dos esporos (FONSECA, 2014).

O empecilho no diagnóstico microbiológico está na tentativa de isolar apenas um microrganismo em meio de cultura, que pode ser mascarado pelo crescimento de bactérias presentes na amostra e no ambiente. Como por exemplo, a presença de *Staphylococcus aureus* comum ao crescimento de cultivo da *Candida albicans* (OLIVEIRA, 2017). Ainda que o teste micológico por meio de crescimento de cultura e análise da amostra biológica seja positiva, pode significar apenas colonização do microrganismo, mas que pode evoluir para uma doença invasiva (ANVISA, 2010).

Em tese, o método para a avaliação microbiológica do agente isolado em meio de cultura, é administrado um antibiótico para inibir o crescimento de bactérias concomitantemente. Contudo, apesar da administração do antibiótico impedir o crescimento de bactérias também é capaz de dificultar o isolamento de fungos (ANVISA, 2010).

As biópsias histopatológicas ainda apresentam determinado risco ao paciente, uma vez que o procedimento consiste na retirada de um tecido para análise, as consequências desse procedimento está associado a sangramentos intensos e trombocitopenia, e por essas questões, em pacientes extremamente debilitados não é recomendado (FONSECA, 2014).

Estudos relatam que as espécies de *Aspergillus* spp. não são devidamente identificadas, o que dificulta o teste de susceptibilidade antifúngica, uma vez que ainda com a análise microbiológica, algumas espécies são difíceis de discriminar com base nas características morfológicas e conseqüentemente dificultam o tratamento assertivo (WIEDERHOLD, 2017).

A necessidade do surgimento do teste de suscetibilidade dos fungos estava atrelada ao aumento significativo dos casos de infecções fúngicas e que mesmo com a crescente casuística

ainda não é realizado com frequência na medicina humana e animal. O teste de suscetibilidade ao medicamento antifúngico é tecnicamente complexo e, em geral, não há disponibilidade de métodos simples, como é o teste de suscetibilidade antibacteriana por difusão em disco (FONSECA, 2014).

Apesar disso, o método por difusão de disco em meio de cultura ágar é um teste qualitativo, ou seja, não determina a susceptibilidade do agente, muito menos a dosagem do fármaco necessário para o tratamento. Fora que, existem fatores que interferem no resultado, e são: antibiótico com tempo perdido, crescimento de outros microrganismos, a própria resistência natural esperada por uma população, tais questões podem contribuir para uma falsa resistência frente ao resultado (CRUZ *et al.*, 2020).

Segundo Revie (2018), a *Candida rugosa* apresentou ter susceptibilidade diminuída a Anfotericina B, nistatina e Fluconazol. Uma vez que é uma problemática enfrentada, tendo em vista as consequências dos fatores de risco associado a terapêutica empírica pouco assertiva e a interrupção do tratamento por conta própria do paciente.

A descrição da metodologia dos testes estão divididas entre qualitativa, no método de *Kirby-Bauer* e o método quantitativo que pode ser realizado em diluições. O método de microdiluição é referência no teste de sensibilidade da relação entre agente e antifúngico (FONSECA, 2014).

Além disso, a importância do teste de susceptibilidade não está somente atrelada ao conhecimento da resistência fúngica e ao fármaco adequado a ser utilizado no tratamento, mas também auxilia no esclarecimento de estudos epidemiológicos dos fungos e sua incidência em cada região, que permite vigiar e classificar microrganismos, as resistências e a previsão do resultado clínico (CRUZ, 2015)

Contudo, o teste de susceptibilidade é um método diagnóstico de elevado custo e que requer mão de obra técnica especializada para ser executado, além de ser pouco solicitado na medicina humana e animal. Também, vale ressaltar que o comportamento dos fungos *in vivo* e *in vitro* apresentam características divergentes, uma vez que os fungos *in vivo* podem responder a fármacos que fungos *in vitro* não correspondem (FONSECA, 2014).

Alguns testes comerciais podem ser realizados, como o Etest®, Sensititre YeastOne® e Vitek2®, que permitem avaliar a suscetibilidade a Equinocandinas, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Anfotericina B e Flucitosina em humanos. Em animais não existe descrição

relacionada a execução ou teste de susceptibilidade a fungos, o que reforça a necessidade de desenvolvimento de novos métodos diagnósticos voltados para medicina veterinária (SPALANZANI, 2018).

Para a medicina veterinária, os métodos eficazes para teste de susceptibilidade de fungos são os de diluição, sendo assim, mais preciso que os testes por método de disco. Uma vez que, apresentam a atividade microbiana em associação a um antimicrobiano. Cujas a credibilidade dos métodos de diluição em meio de cultura líquido são descritos e reconhecidos pela National Committee for Clinical Laboratory Standards dos Estados Unidos (NCCLS, 2005).

A diminuição dos riscos de infecções fúngicas hospitalares associada a resistência clínica está diretamente ligada com o tratamento descrito se é realizado de forma correta, perante orientação médica sem interrupções na terapêutica que é fator chave para minimizar recidivas causadas pela resistência fúngica (CAMPOS *et al.*, 2020).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a literatura um dos desafios da saúde única envolve o crescente desenvolvimento de resistência a antifúngicos, isso se dá principalmente pela disponibilidade extremamente restrita dos fármacos disponíveis para o comércio, que determina uma certa urgência na pesquisa para criação de princípios ativos de novas classes de origem antimicrobiana para atender a população e os animais de forma espécie-específico. Além de impor limitações nas vendas livres de antifúngicos, e a comercialização mediante apenas com receita médica. Ademais, pouco se fala sobre a interrupção de tratamento com antimicóticos que provocam uma maior susceptibilidade para o surgimento de cepas cada vez mais resistentes e os riscos associados à terapêutica empírica na ausência do diagnóstico assertivo, que contribui para a problemática.

Portanto, sabe-se ainda que é importante conhecer o status epidemiológico de cada região e país, em comunidade e ambiente hospitalar para identificação das espécies de fungos predominantes na qual deve-se conhecer a susceptibilidade, a resistência e seus mecanismos, o que ressalta a necessidade de acompanhamento por meio da vigilância epidemiológica e da farmacoepidemiologia sobre responsabilidade da União e do Sistema Único de Saúde. Além da importância na implementação de métodos diagnósticos de fácil acesso e baixo custo, a fim de

evitar o uso incorreto do fármaco e promover ainda cepas mais resistentes ou insensíveis, que tornam-se um desafio para saúde única.

Agradecimentos

Gostaria primeiramente agradecer a Deus por me conceder a oportunidade de vivenciar e experienciar a Medicina Veterinária. À minha família, principalmente à minha mamãe, Luana Roque por ser a minha maior incentivadora e por ter me dado todo o apoio incondicional que eu precisei durante a graduação, aos meus tios Juliana Roque e Fábio Pereira que sempre me motivaram, e ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos, e principalmente por persistir naquilo que eu almejo. Ao primo, Pedro Lucas Roque que esteve nessa jornada comigo e mesmo de longe torcem por mim e pela minha conquista e ao meu priminho Fábio Júnior, que trouxe momentos divertidos e de descontração nessa jornada. Ao meu pai, Marco Aurélio, que me apoiou nos momentos difíceis durante a graduação e me ajudou a superar as adversidades da vida.

Obrigada pelo apoio a vovó Linda Roque e ao vovô Dilermano Santos por me acompanharem nessa trajetória, por todo o carinho e compreensão quando eu estava ocupada com os estudos e não pude dar a devida atenção, mas saibam que vocês foram muito importantes no encerramento desse ciclo.

Agradeço à minha orientadora, a professora Dra. Margareti Medeiros por toda dedicação, paciência e motivação durante a nossa trajetória. Pensamos muito sobre o meu tema, e gostaríamos de abordar algo que de certa forma agregasse a àqueles que tiverem acesso ao meu trabalho. Sou muito grata a todo corpo docente que contribuiu muito para a minha formação acadêmica e principalmente para o meu desenvolvimento como ser humano, por despertarem uma maior sensibilidade e humanidade para com as pessoas e com os animais.

O meu especial e sincero agradecimento às minhas professoras: Dra. Eleonora Erbesdobler, Msc. Fabiana Fonseca, Msc. Manuella Rodrigues, Dra. Tatiana Guerrero, Dra. Veridiane da Rosa e a Dra. Vanessa Mustafa, é com muita admiração e carinho que gostaria de expressar meu agradecimento por tudo que vocês fizeram por mim e pela dedicação de vocês que é depositada em sala de aula.

Aos meus amigos que foram meu pilar para a minha formação, obrigada pelos momentos de estudos e de descontração, a Ana Luiza, Cindy, Giovanna, Karla, Matheus, Milena e Sara, que foram alunos muito especiais e serão profissionais excepcionais.

Obrigada ao meu melhor amigo e namorado Breno Rocha, por sempre acreditar em mim, mesmo que eu duvidasse disso. Por ser tão compreensivo e me apoiar em momentos críticos, e que esteve ao meu lado sempre que precisei durante a graduação. Assim como a minha amiga,

Letícia Saraiva que me acompanha desde antes da graduação e que me amparou e auxiliou durante toda essa jornada, e o meu agradecimento por compartilhar o amor aos animais.

A minha gratidão a minha mentora professora Dra. Fernanda Melo, por me ensinar a zelar e criar afinidade aos felinos, por todo conhecimento prático e teórico transmitido, e por uma experiência que me edificou enquanto discente, estagiária e futura profissional. Ao Dr. Walef Issi, assim como a Dra. Fernanda, por serem meus preceptores na clínica médica e cirúrgica, e meu muito obrigada pela paciência nos ensinamentos propagados e pelo carinho.

E por fim, aos meus pets Sushi e Paçoca, minhas maiores incentivadoras expressas em afeto, amor e carinho pela medicina veterinária.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Deteção e Identificação dos Fungos de Importância Médica**. 2010. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_7_2004.pdf. Acesso em: 05 out. 2023.

BERTO, Caroline; HERMES, Djuli Milene. Bases da resistência antifúngica: uma revisão. *In: OLIVEIRA, Thais Ranielle Souza de; NETO, Octávio Barbosa (Orgs.). Ciências biológicas e da saúde: integrando saberes em diferentes contextos. V. 3. São Paulo: Científica digital, 2023. p. 52-72.*

CAMPOS, Tabata *et al.* Avaliação do comportamento de leveduras do gênero *Candida* a fármacos antifúngicos. **Revista científica & Inovação**, v.5, n. 1, 2020. Disponível em: https://faculadadedeamericana.com.br/ojs/index.php/Ciencia_Inovacao/article/download/461/646/1676. Acesso em: 20 ago. 2023.

COLOMBO, Arnaldo Lopes *et al.* Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. **Medical Mycology**, v. 49, n. 8, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21539506/>. Acesso em: 06 nov. 2023.

COWEN, Leah E. *et al.* Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 7, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484955/>. Acesso em: 05 out. 2023.

CRUZ, Rosane *et al.* Casuística de micoses em pequenos animais atendidos em Hospital Veterinário Universitário do Ceará: estudo retrospectivo. **Pubvet**, v. 14, n. 7, 2020. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/402>. Acesso em: 6 nov. 2023.

CRUZ, Luiz Celso Hygino Da . **Micologia veterinária**. 2. ed. Tijuca. Revinter, 2015.

DENNING, David W. Antifungal drug resistance: an update. **European journal of hospital pharmacy : science and practice**, v. 29, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35190454/#full-view-affiliation-1>. Acesso em: 22 out. 2023.

FONSECA, Mélanie Rodrigues Da. A importância dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos. Universidade da Beira Interior. **Ciências da Saúde**. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) Covilhã, 2014. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5141/1/3550_7226.pdf. Acesso em: 07 out. 2023.

HNILICA, Keith A. ; PATTERSON, Adam P. **Dermatologia de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan:Grupo GEN, 2018.

HUBKA, Vit *et al.* Common and emerging dermatophytoses in animals: well-known and new threats. *In: SEYEDMOUSAVI, Seyedmojtaba et al. (Orgs.). Emerging and epizootic fungal infections in animals*, Cham: Springer, 2018.p. 31-79. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-72093-7_3. Acesso em: 10 nov. 2023

HORSBURGH, Charles R. Jr.; KIRKPATRICK, Charles H. Long-term therapy of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole: experience with twenty-one patients. *The American Journal of Medicine*, v.74, n. 1, p. 29 - 29, 1983. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(83\)90511-9/pdf#RelatedArticles](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(83)90511-9/pdf#RelatedArticles). Acesso em: 08 nov. 2023.

KATIYAR, Santosh Katiyar *et al.* Fks1 and Fks2 are functionally redundant but differentially regulated in *Candida glabrata*: implications for echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemotherapy*, v. 56, n. 12, 2012. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027185/> Acesso em: 06 nov. 2023.

KASPER, Dennis L. *et al. Medicina Interna*. 19. ed. Nova York: McGraw Hill, 2016. v. 2.

LACAZ, Carlos da Silva; NEGRO, Gilda Maria Barbaro ; PORTO, Edward; MARTINS, José Eduardo Costa. Micologia médica fungos, actinomicetos e algas de interesse médico. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 33, n. 4, p. 332 -332 Savier, 1991. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rimts/article/view/28850>. Acesso em: 10 nov. 2023.

MCVEY, Scott; KENNEDY, Melissa; CHENGAPPA, M.M. *Microbiologia Veterinária*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2016. E-book.

MELHEM, Márcia de Souza Carvalho; SZESZS, Maria Walderez. Testes de suscetibilidade a drogas fúngicas. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. *In: MEZZARI, Adelina e FUENTEFRÍA, Alexandre Meneghello. Micologia no Laboratório Clínico*. 1.ed. Barueri: Manole, 2012.

MUÑOZ, Carrillo *et al.* Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Revista española de quimioterapia*, v. 19, n. 2, p. 130 - 139, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16964330/>. Acesso em: 06 nov. 2023.

NCCLS/CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, Pennsylvania, 2005. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/metodo_ref_testes_diluicao_modulo4.pdf Acesso em: 22 out. 2023.

NOBRE, Márcia De Oliveira *et al.* Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais: revisão bibliográfica. Santa Maria: *Ciência Rural*, v. 32, n. 1, p. 175- 184, 2002. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/22387/000308593.pdf?sequence=1>. Acesso em: 10 nov. 2023.

OLIVEIRA, Jonathas Sales de. **Análise da virulência, sensibilidade antifúngica e mecanismos de resistência a azólicos em cepas de *Candida tropicalis* de origem humana e veterinária.** Tese (Doutorado em Microbiologia Médica) - Faculdade de Medicina Departamento de Patologia e Medicina Legal Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/29778>. Acesso em: 20 ago. 2023.

OMS, Organização Mundial de Saúde. Resistência Antimicrobiana. Genebra: OMS, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acesso em: 07 set. 2023

OPAS, Organização Pan-Americana de Saúde. Resistência Antimicrobiana, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acesso em: 05 out. 2023.

PAPPAS, Peter G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **IDSA Infectious Diseases Society of America**, 2015. Disponível: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/candidiasis/#RecommendationsAbridged>. Acesso em: 07 out. 2023.

PARENTE, Juliana Alves R. *et al.* Antifungal Resistance, Metabolic Routes as Drug Targets, and New Antifungal Agents: An Overview about Endemic Dimorphic Fungi. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 1-16, 2017. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694566/>. Acesso em: 06 nov. 2023.

PIERCE, Aldona M., *et al.* Lipid composition and polyene antibiotic resistance of *Candida albicans* mutants. **Canadian Journal of Biochemistry**. v. 56, n. 2, p. 135-42, 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/343892/>. Acesso em: 10 nov. 2023.

POLAK, Annemarie. The past, present and future of antimycotic combination therapy. **Mycoses**, v. 42, n. 5-6, p. 335-370, 1999. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1439-0507.1999.00475.x>. Acesso em: 10 nov. 2023.

QUINN, Patrick J. *et al.* **Microbiologia Veterinária: essencial**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. Capítulo 41.

REVIE, Nicole M. *et al.* Antifungal Drug Resistance: Evolution, Mechanisms and Impact. **Current Opinion in Microbiology**, v. 45, p. 70- 76, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547801/>. Acesso em: 20 ago. 2023.

ROCHA, Juliana A. P. *et al.* Antifungal Resistance, Metabolic Routes as Drug Targets, and New Antifungal Agents: An Overview about Endemic Dimorphic Fungi. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 1-16, 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/9870679/>. Acesso em: 20 ago. 2023.

RICHARDSON, Malcolm D.; WARNOCK, David.W. **Fungal infection: diagnosis and management**. London : Blackwell, 1993.

SABOL, Kathryn; GUMBO, Tawanda. Anidulafungin in the treatment of invasive fungal infections. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 4, n. 1, p. 71- 78, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2503668/>. Acesso em: 06 nov. 2023.

SANDE, Merle A. ; MANDELL, Gerald .L. Drogas antimicrobianas – Drogas antimicóticas e antivirais. *In*: GOODMAN, L.; GILMAN, A.G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996. p.799-807.

SANTOS, Josiane Aparecida dos; MARTINS, Lisiane de Almeida. Atividade in vitro de antifúngicos frente a isolados de *Malassezia* spp. de animais atendidos no Hospital Veterinário da Unipar. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 11, n. 2, 2009. Disponível em: <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/veterinaria/article/view/2574>. Acesso em: 05 out. 2023.

SPALANZANI , Regiane Nogueira. **Principais métodos de diagnóstico laboratorial e de avaliação da susceptibilidade antifúngica de *Candida sp.*** Monografia (Curso de Pós-graduação em Análises Clínicas, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/xmlui/bitstream/handle/1884/63626/R%20-%20E%20-%20REGIANE%20NOGUEIRA%20SPALANZANI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 29 nov. 2023.

SPINOSA, Helenice de S.; GÓRNIK, Silvana L.; BERNARDI, Maria M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2023. E-book.

TORTORA, Gerard J. ; FUNKE, Berdell R. e CASE, Christine L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TORTORANO, Ana Maria *et al.* ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. **Clinical Microbiology and Infection**. v. 20, 2014. Disponível: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60229-9/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60229-9/fulltext). Acesso em: 06 nov. 2023.

VIANA, Fernando A. Bretas. **Guia terapêutico veterinário**. 4. ed. Lagoa Santa: CEM, 2019.

WIEDERHOLD, Nathan P. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. **Dovepress**, v. 10, p. 249- 259, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919789/>. Acesso em: 05 out. 2023.

