



USO IRRACIONAL DE ANTIFÚNGICOS: RESISTÊNCIA E TOXICIDADE

Irrational use of antifungals: Resistance and toxicity

Caio Víctor Dantas Soares^{1*}; Allana Brunna Sucupira Duarte²;
Francisco Patrício de Andrade Júnior²; Luziana de Azevedo Firmino¹;
Gabriel Víctor Dantas Soares³; Arthur Silva Bezerra¹

¹*Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN, Brasil*

²*Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brasil*

³*Faculdades Integradas de Patos, Patos-PB, Brasil*

*Corresponding author. E-mail address: caiovicdantas@gmail.com

RESUMO

Os fungos são micro-organismos responsáveis pelo surgimento de diversos tipos de afecções, o uso frequente pode favorecer o uso irracional de antifúngicos. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura abordando acerca dos prejuízos ocasionados pelo uso incorreto de fármacos antifúngicos, destacando-se fenômenos de resistência e toxicidade. Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, em que houve a recuperação de artigos publicados entre os anos de 2010 a 2020 e que se encontravam nas bases de dados: Lilacs (Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Science Direct e MedLine. O uso irracional de antifúngicos tem ocasionado fenômenos de resistência que têm sido associados, principalmente, a bombas de efluxo, superexpressão enzimática e modificações de alvos, impedindo com que os fármacos possam adentrar a célula fúngica ou até mesmo interagir com componentes mais superficiais como os esteróis. A toxicidade, também tem sido observada em situações em que há o uso excessivo de antifúngicos, evidenciando-se, em geral, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e acometimento da medula óssea. Assim, diante dessa problemática, torna-se imprescindível a capacitação de profissionais da saúde, em relação a correta prescrição e orientação acerca do uso de antifúngicos, com o intuito de promover o uso racional e contribuir para o menor desenvolvimento de fenômenos de resistência e toxicidade.

Palavras-chave: Fungos. Antifúngicos. Mecanismos de resistência. Toxicidade. Farmacologia.



ABSTRACT

Fungi are microorganisms responsible for the appearance of several types of conditions, making the irrational use of antifungals common. The present study aimed to carry out a literature review addressing the damage caused by the incorrect use of antifungal drugs, highlighting phenomena of resistance and toxicity. This is a bibliographic review of the narrative type, in which there was a recovery of articles published between the years 2010 to 2020 and that were found in the databases: Lilacs, Scielo (Scientific Electronic Library Online), Science Direct e MedLine. The irrational use of antifungals has caused resistance phenomena that have been associated, mainly, with efflux pumps, enzymatic overexpression and target modifications, preventing the drugs from being able to enter the fungal cell or even interact with more superficial components such as sterols. Toxicity has also been observed in situation where there is an excessive use of antifungals, showing, in general, hepatotoxicity, cardiotoxicity and bone marrow involvement. Thus, in view of this problem, it is essential to train health professionals in relation to the correct prescription and guidance on the use of antifungals, in order to promote rational use and contribute to the less development of resistance of toxicity phenomena.

Key words: Fungi. Antifungal. Resistance mechanism. Toxicity. Pharmacology.

INTRODUÇÃO

O reino fungi é composto por micro-organismos denominados de fungos. Estes, apresentam-se como células eucariontes, na forma leveduriforme (unicelular), filamentosa (pluricelular) ou em ambas (dimórficos), em que neste último caso as características morfológicas dependem diretamente da temperatura (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Estruturalmente, esses eucariontes apresentam membrana e parede celular. A membrana celular é formada por grandes quantidades de lipídeos, destacando-se o ergosterol e o zimosterol, sendo esses responsáveis pela permeabilidade. Enquanto que a parede celular é composta, principalmente, por manoproteínas, quitina e beta-glucanos, que além de conferirem rigidez, também podem agir como imunomoduladores (LENARDON; MUNRO; GOW, 2010).

Os fungos, podem apresentar importância tecnológica, devido seu potencial para o desenvolvimento de alimentos e fármacos, e para a saúde pública, uma vez que, são



capazes de causar o desenvolvimento de diversas doenças (ABREU; ROVIDA; PAMPHILE, 2015; SILVA; MALTA, 2016; MATOS et al., 2020).

Os fungos patogênicos podem causar micotoxicoses, alergias e as chamadas micoses, sendo essas últimas classificadas em superficiais, subcutânea ou sistêmicas (BRASIL, 2012; ANDRADE JÚNIOR et al.; 2018; NÓBREGA JÚNIOR et al.; 2018).

Além disso, é possível evidenciar que nos últimos anos esses micro-organismos tem-se apresentando como importantes causadores de infecções hospitalares, devido à presença de diversos gêneros anemófilos e pela sua capacidade de fixar-se em superfícies de objetos e equipamentos (ANDRADE JÚNIOR; CRUZ; OLIVEIRA FILHO, 2019; ANDRADE JÚNIOR et al., 2019), algumas micoses podem ocasionar mortalidade superior a 50% (PETRIKKOS; SKIADA; DROGARI-APIRANTHITOU; MATOS et al., 2020). Dessa forma, o diagnóstico precoce e o tratamento correto são essenciais.

O diagnóstico micológico é puramente laboratorial, ele é realizado através do método direto, utilizando-se hidróxido de potássio (KOH) a 20%, tinta nanquim, método de Gram ou coloração panótica, meios de cultura, aglutinação por látex, reação em cadeia polimerase (PCR), cromatografia, provas bioquímicas, entre outros (ANVISA, 2013; RIVET-DANON et al., 2015; WANG et al., 2015; ANDRADE JÚNIOR et al., 2020). Ademais, sistemas automatizados e semiautomatizados, vêm sendo utilizados para facilitar e tornar mais rápido e preciso o diagnóstico (ANVISA, 2013).

O tratamento para as micoses, mais especificamente, é realizado por meio de antifúngicos, que são substâncias capazes de inibir o crescimento fúngico (fungistático) ou ocasionar a morte do micro-organismo (fungicida) (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

O tratamento antifúngico tem como características ser oneroso e de longa duração, o que dificulta a adesão ao tratamento farmacológico, facilitando assim o desenvolvimento de fenômenos de resistência (PERES et al.; 2010, LANA et al.; 2016; ANDRADE JÚNIOR et al., 2020).



Para evitar o aumento da ocorrência de fenômenos de resistência, os medicamentos devem ser usados de forma racional. Para tanto, torna-se imprescindível prescrição apropriada, disponibilidade do medicamento com preços acessíveis e correta dispensação. Assim como, a posologia deve apresentar-se correta e ser seguida pelo paciente. Entretanto, nem sempre isso ocorre, podendo ocasionar não só fenômenos de resistência, mas também efeitos adversos, toxicidade e a morte (CFF, 2010; CFF, 2020).

Assim, levando em consideração a importância clínica que os fungos vêm apresentando com o passar do tempo e a escassez de estudos relacionados aos prejuízos ocasionados pelo uso irracional de antifúngicos, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura abordando acerca dos prejuízos ocasionados pelo uso incorreto de fármacos antifúngicos, destacando-se fenômenos de resistência e toxicidade.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

O presente estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa (ROTHER, 2007). Para a busca de artigos, foram utilizados, em diferentes combinações, os seguintes delimitadores e palavras-chave: 1) fungos; 2) Antimicrobianos; 3) Antifúngicos; 4) Resistência; 5) Toxicidade; 6) Griseofulvina; 7) Flucitosina; 8) Polienos; 9) Azólicos; 10) Equinocandinas.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos que trouxessem informações acerca de conceitos, mecanismos de ação de antifúngicos e respectivos fungos nos quais esses fármacos apresentam-se úteis, além de fenômenos de resistência e toxicidade. Elegue-se artigos publicados entre os anos de 2010 ao primeiro semestre de 2020, nos idiomas inglês e português. Trabalhos de conclusão de curso, monografias, dissertações, teses e editoriais, foram excluídos da pesquisa.



Fontes de informação

Os artigos foram recuperados a partir das bases de dados: Lilacs (Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), *Science Direct* e MedLine.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inibidor da síntese de ácidos nucleicos dos fungos

Os inibidores da síntese de ácido nucleico de fungos é uma classe representada pelo fármaco flucitosina, que se caracteriza por ser um análogo de pirimidina e que foi introduzido ao mercado em 1973. Este fármaco é amplamente utilizado para o tratamento de infecções ocasionadas por leveduras do gênero *Cryptococcus* e *Candida* (THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009; NETT; ANDES, 2016).

Dentre as principais espécies de fungos que flucitosina apresenta-se ativa, é possível destacar: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* e *C. neoformans* (NETT; ANDES, 2016; BICANIC; HARRISON, 2014)

O mecanismo de ação da flucitosina ocorre através de sua penetração para o interior célula fúngica por meio de uma citosina permease. Em seguida, este fármaco é bioconvertido em 5-fluoruracil, que por sua vez será incorporado ao RNA (ácido ribonucleico) fúngico impossibilitando a síntese proteica. Contudo, uma outra situação ainda pode ocorrer, já que 5-fluoruracil ainda poderá ser bioconvertido em 5-fluorodesoxiuridílico que apresenta a capacidade de inibir a enzima timidilato sintase, impedindo a produção de DNA (ácido desoxirribonucleico) e ocorrendo ausência de divisão celular (CLEBAK; MALONE, 2018).

O uso excessivo desse fármaco, tem ocasionado o desenvolvimento de fenômenos de resistência, sobretudo na espécie de *C. albicans*, em que observa-se cerca



de até 10% de ocorrência de resistência. Esta situação parece ser ocasionada devido a diminuição da expressão da citosina permease (NETT; ANDES, 2016).

Além disso, alguns efeitos adversos podem ser ocasionados pela flucitosina como: erupções cutâneas, diarreia, supressão da medula óssea e aumento das transaminases hepáticas. Contudo, o uso irracional, principalmente em doses iguais ou superiores a 125 mg/mL, ocasiona em toxicidade da medula óssea, seguida do surgimento de anemias, leucopenias e trombocitopenias dependentes de dose. Ademais, pode ocasionar também hepatotoxicidade (THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009; NETT; ANDES, 2016).

Inibidor da mitose dos fungos

Esta classe de antifúngicos apresenta o fármaco griseofulvina como único representante utilizado na terapêutica, sendo seu uso indicado para uma classe de fungos queratinolíticos e queratinofílicos conhecidos popularmente como dermatófitos e que se concentram em três gêneros fúngicos distintos: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* (ILYAS; SHARMA, 2017; ANDRADE JÚNIOR; CODEIRO; LIMA et al., 2020; ANDRADE JÚNIOR et al., 2020).

A griseofulvina, portanto, apresenta-se como importante agente para o tratamento das dermatofitoses, que são um conjunto de doenças em que pode haver o acometimento de pele, pelo e unhas (LANA et al., 2016; ANDRADE JÚNIOR et al., 2020).

Este fármaco, inibe a mitose fúngica por meio da ligação a tubulina, impedindo o processo de formação de microtúbulos e conseqüentemente, não havendo formação do fuso mitótico (ANDRADE JÚNIOR et al., 2020).

O uso inadequado de griseofulvina tem feito com que diversas cepas fúngicas apresentem-se resistentes a esse fármaco, como evidenciado em diversos estudos que testaram a sensibilidade de cepas clínicas de dermatófitos a griseofulvina (KHURANA; SARDANA; CHOWDHARY, 2019; NARDONI et al., 2013; ANDRADE JÚNIOR; CORDEIRO; LIMA, 2020).



Acredita-se que o aumento da expressão de bombas de efluxo e dos transportadores do tipo ABC estão associados aos fenômenos de resistência a griseofulvina (PERES et al., 2010; SILVA et al., 2019). Em relação a toxicidade, tem sido evidenciado que este fármaco pode causar danos hepáticos e grandes efeitos adversos, sendo seu uso de longa duração não recomendado. Além disso, apresenta potencial teratogênico (CAMPOY; ADRIO, 2017; LIPNER; SCHER, 2019).

Inibidores da via de síntese do ergosterol

Os inibidores da síntese de ergosterol apresentam-se como uma classe de fármacos adequada para o tratamento das mais diversas micoses. Estes, por sua vez, podem ser divididos em dois grandes grupos: inibidores da esqualeno epoxidase e os inibidores da 14 α -esterol desmetilase.

Inibidores da esqualeno epoxidase

Os inibidores da esqualeno epoxidase apresentam como principais fármacos: terbinafina e naftifina, que são subclassificados como alilaminas e benzilaminas. A indicação terapêutica desses agentes está principalmente relacionada a infecções superficiais ocasionadas por dermatófitos e fungos dos gêneros *Candida* e *Malassezia* (HAY, 2013; HAY, 2017; AGGARWAL et al., 2020).

Estes fármacos atuam de maneira não competitiva, bloqueando a síntese de 2,3-oxidoesqualeno, ocasionando em acúmulo de esqualeno e depleção de ergosterol. Acredita-se que o acúmulo de esqualeno pode causar perturbações das membranas fúngicas e possível morte do micro-organismo (KHURANA; SARDANA; CHOWDHARY, 2019).

Em relação à toxicidade, estas drogas geralmente são bem toleradas, mesmo havendo estudos que tratem acerca da cardiotoxicidade que estas possam apresentar. Contudo os fenômenos de resistência apresentam-se mais frequentemente documentos



e têm sido associados a alterações gênicas, expressão de enzimas e a presença de bombas de efluxo (SANTOS et al., 2018; RUDRAMURTHY et al., 2018; KANO et al., 2018; KHURANA; SARDANA; CHOWDHARY, 2019; HOKKEN et al., 2019).

Inibidores da 14 α -esterol desmetilase

O primeiro azol com atividade antifúngica surgiu em 1994, sendo comercializado a partir de 1958. Quimicamente, estes fármacos podem ser classificados em imidazóis ou triazóis, apresentando dois ou três átomos de nitrogênio, respectivamente (SEQUEIRA; CABRITA; MACEDO, 2012).

Estes fármacos apresentam diversas indicações terapêuticas, o mecanismo de ação consiste na inibição da enzima 14 α -esterol desmetilase, impedindo, portanto, a produção de ergosterol e ocasionando mudanças na permeabilidade da membrana fúngica (LIU et al., 2016).

Os triazóis de primeira geração, fluconazol e itraconazol, são comumente usados no tratamento de infecções por *Candida* spp. e criptococose. Além disso, o fluconazol pode ser utilizado na terapia de manutenção em casos de meningite criptocócica (NETT; ANDES, 2016; CAMPOY; ADRIO, 2017; ZHAO et al., 2018).

Os triazóis de segunda geração, que incluem voriconazol, podem ser utilizados para o tratamento da aspergilose invasiva (LAT; THOMPSON, 2011). Enquanto que o isavuconazol tem se apresentado interessante para o tratamento de mucormicose e aspergilose invasiva (NETT; ANDES, 2016; CAMPOY; ADRIO, 2017).

Outros fármacos como cetoconazol, pode ser utilizado não só para dermatofitoses, mas também candidíase, histoplasmose, coccidioidomicose entre outros (NETT; ANDES, 2016; CAMPOY; ADRIO, 2017; ANDRADE JÚNIOR et al., 2020).

Em relação à toxicidade, tem sido evidenciado que o uso irracional de azóis pode contribuir para o desenvolvimento de hepatotoxicidade e no caso, do voriconazol, mais especificamente, é possível evidenciar o surgimento de toxicidade óssea (NETT; ANDES, 2016; CAMPOY; ADRIO, 2017).



Além disso, o uso incorreto de azólicos tem sido associado, principalmente, ao surgimento de fenômenos de resistência em fungos do gênero *Candida* e *Aspergillus*, sobretudo para espécies de *C. glabrata* e *C. krusei*. Ademais, menor resistência tem sido observada em fungos do gênero *Cryptococcus* (PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017).

Os mecanismos de resistência estão associados a regulação positiva de transporte de medicamentos, alterações em alvos de drogas, assim como, sua superexpressão. Contudo, as bombas de efluxo são o principal tipo de mecanismo, sendo estas associadas genes da cassete de ligação ao ATP (ABC) ou a superfamília principal facilitadora (MFS) (PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017).

Entretanto, algumas condições de resistência não estão sempre associadas ao uso inadequado de antifúngicos, mas as características intrínsecas de fungos, um exemplo, é o surgimento de biofilmes, que afetam tanto a qualidade da ação dos azóis, assim como, de outros antifúngicos (PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017).

Inibidores da estabilidade da membrana dos fungos

Os polienos apresentam-se como os primeiros antifúngicos a serem de fato utilizados na prática clínica. Estes possuem maior espectro de ação ao comparar aos demais agentes antifúngicos utilizados atualmente (CAMPOY; ADRIO, 2017).

Os fármacos dessa classe são: anfotericina B, nistatina e natamicina, sendo estes advindos de origem natural, isolados através de cultivos com fungos do gênero *Streptomyces* (CAMPOY; ADRIO, 2017; GÓMEZ-LÓPEZ, 2020).

A nistatina e natamicina apresentam-se interessantes para o tratamento de infecções envolvendo *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* e *Fusarium*. Enquanto que anfotericina B é eficaz contra a maioria dos fungos (CAMPOY; ADRIO, 2017; BRUNET; ROMMAERT, 2020).



O mecanismo de ação dos polienos se baseia na interação com esteróis da membrana fúngica, seguida da formação de poros, que possibilitam a saída de todo o conteúdo citoplasmático fúngico, seguido da morte da célula fúngica (KRISTANC et al., 2019).

A associação entre anfotericina B e flucitosina, é comumente utilizada para o tratamento de candidíase refratária ou meningite criptocócica, em que devido a formação de poros ocasionados pela anfotericina B, a flucitosina consegue penetrar mais facilmente no interior da célula fúngica atuando na inibição da produção de DNA, dessa forma, estes dois mecanismos atuam de forma sinérgica para debelar a infecção fúngica (BICANIC; HARRISON, 2014; CARMONA; LIMPER, 2017).

Mesmo os polienos apresentando alta afinidade pelo ergosterol, também apresentam certo grau de afinidade pelo colesterol, contribuindo para o surgimento de diversos efeitos adversos e tóxicos, sobretudo nefrotoxicidade e toxicidade hematológica, hepatotoxicidade e possível morte (FALCI; PASQUALOTTO, 2015; CAMPOY; ADRIO, 2017; UEHARA et al., 2005).

Os fenômenos de resistência aos polienos, têm sido associados a redução da produção de ergosterol o que dificultaria a interação dos polienos com os esteróis e a formação dos poros. Ademais, tem sido observado que o uso de azólicos, devido a diminuição da síntese de ergosterol, tem cooperado para o desenvolvimento de resistência aos polienos (PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017).

Inibidores da síntese da parede celular dos fungos

As equinocandinas pertencem a classe química dos lipopeptídeos e apresentam anidulafungina, caspofungina e micafungina, como representantes (MORACE; PERDONI; BORGHI, 2014).

As equinocandinas se apresentam ativas contra leveduras (fungicida) e *Aspergillus* (fungistática) spp, sendo utilizada em até cerca de 60% dos casos em que evidencia-se



candidemia. Contudo, não se apresentam interessantes para *Mucorales*, *Cryptococcus neoformans* e *Fusarium spp* (MORACE; PERDONI; BORGHI, 2014; PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017).

O mecanismo de ação desses fármacos, consiste na inibição não competitiva da enzima 1,3- β -glicano sintase, impedindo a síntese de 1,3- β -glicano, importante componente da parede celular fúngica, ocasionando em instabilidade osmótica e morte do micro-organismo (PEREA, 2016; PUIA-DUMITRESCU; SMITH, 2017; RAUTENBACH; TROSKIE; VOSLOO, 2016; WALSH; AZIE; ANDES, 2015).

O uso irracional desses antifúngicos tem sido associado a fenômenos de resistência, representado principalmente, por mutações na enzima 1,3- β -glicano sintase advindas de mutações nos aminoácidos presentes nas subunidades Fks dessa enzima. Além disso, altas doses desses fármacos podem contribuir para o surgimento de cardiotoxicidade e hepatotoxicidade (PEREA, 2016; RAUTENBACH; TROSKIE; VOSLOO, 2016).

No Quadro 1 é possível observar informações referentes ao mecanismo de ação, resistência e toxicidade das diferentes classes e subclasses de antifúngicos utilizados na terapêutica.

Quadro 1- Mecanismo de ação, fenômenos de resistência e toxicidade de antifúngicos utilizados na terapêutica.

Classe de fármacos	Mecanismo de ação	Resistência	Toxicidade	Fonte
Inibidor da síntese de ácido nucleico dos fungos	O mecanismo de ação de flucitosina ocorre através de sua penetração para o interior da célula fúngica por meio de uma citosina permease. Em seguida, este fármaco é bioconvertido em 5-fluoruracil, que por sua vez será incorporado ao RNA fúngico impossibilitando a síntese proteica. Contudo, 5-	Diminuição da expressão de citosina permease.	Em doses iguais ou superiores a 125 mg/mL, ocasiona em toxicidade da medula óssea, seguida do surgimento de anemias, leucopenias e trombocitopenias	THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009; NETT;



	fluoruracil ainda poderá ser bioconvertido em 5-fluorodesoxiuridílico, ocasionando em inibição a enzima timidilato sintase, impedindo a produção de DNA e divisão nuclear.		dependentes de dose. Ademais, pode ocasionar também em hepatotoxicidade.	ANDES, 2016.
Inibidor da mitose dos fungos	Inibe a mitose fúngica por meio da ligação a tubulina, impedindo o processo de formação de microtúbulos e conseqüentemente, não havendo formação do fuso mitótico	Aumento da expressão de bombas de efluxo e transportadores do tipo ABC.	Tem sido evidenciado que este fármaco pode causar danos hepáticos e graves efeitos adversos, sendo seu uso de longa duração não recomendado. Além disso, apresenta potencial teratogênico.	CAMPOY; ADRIO, 2017; KHURANA; SARDANA; CHOWDHARY, 2019; NARDONI et al., 2013; ANDRADE JÚNIOR; CORDEIRO; LIMA, 2020.
Inibidores da esqualeno epoxidase	Estes fármacos atuam de maneira não competitiva, bloqueando a enzima equaleno epoxidase, ocasionando em acúmulo de esqualeno e depleção de ergosterol. Acredita-se que o acúmulo de esqualeno pode ser ocasionar em perturbações das membranas fúngicas e possível morte do micro-organismo	Têm sido associadas a alterações gênicas, expressão de enzimas e a presença de bombas de efluxo	São bem tolerados. Raramente ocorre cardiotoxicidade.	SANTOS et al., 2018; RUDRAMURTHY et al., 2018; KANO et al., 2018; KHURANA; SARDANA; CHOWDHARY, 2019; HOKKEN et al., 2019).
Inibidores da 14 α -esterol desmetilase	Inibição da enzima 14 α -esterol desmetilase, impedindo, portanto a produção de ergosterol e ocasionando em mudanças na permeabilidade da membrana fúngica	Os mecanismos de resistência estão associados a regulação positiva de transporte de medicamentos, alterações em alvos de drogas, assim como, sua superexpressão. Contudo, as bombas de efluxo são o principal tipo de mecanismo, sendo estas associadas	Tem sido evidenciado que os azóis podem ocasionar em hepatotoxicidade e no caso, do voriconazol, mais especificamente, é possível o desenvolvimento de toxicidade óssea.	PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017; NETT; ANDES, 2016; CAMPOY; ADRIO, 2017



		genes da cassette de ligação ao ATP (ABC) ou a superfamília principal facilitadora (MFS)	
Inibidores da estabilidade da membrana dos fungos	Mecanismo de ação dos polienos se baseia na interação com esteróis da membrana fúngica seguida da formação de poros, que possibilitam a saída de todo o conteúdo citoplasmático fúngico e consequente morte da célula fúngica	Os fenômenos de resistência aos polienos, tem sido associados a redução da produção de ergosterol o que dificultaria a interação dos polienos com o esteróis e a formação dos poros. Ademais, tem sido observado que o uso azólicos, devido a diminuição da síntese de ergosterol, tem cooperado para o desenvolviment o de resistência aos polienos	Nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e toxicidade hematológica. FALCI; PASQUALOTT O, 2015; CAMPOY; ADRIO, 2017 BICANIC; HARRISON, 2014; CARMONA; LIMPER, 2017; PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017; UEHARA et al., 2005
Inibidores da síntese da parede celular dos fungos	O mecanismo de ação desses fármacos, consiste na inibição não competitiva da enzima 1,3-β-glicano sintase impedindo a síntese de 1,3-β-glicano, importante componente da parede celular fúngica, ocasionando em instabilidade osmótica e morte da célula fúngica	Mutações na enzima 1,3-β-glicano sintase advindas de mutações nos aminoácidos presentes nas subunidades Fks dessa enzima.	Cardiotoxicidade e hepatotoxicidade PEREA, 2016; RAUTENBACH; TROSKIE; VOSLOO, 2016

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.



O desenvolvimento de fenômenos de resistência e toxicidade aos antifúngicos têm sido associados, principalmente, a terapêutica incorreta e/ou uso repetitiva com esses medicamentos (PERLIN, 2015).

Dessa forma, torna-se imprescindível buscar alternativas que permitam o uso racional, uma vez que, o processo, principalmente de resistência é natural e apresenta-se como importante problemática atual e para o futuro.

Assim, algumas das estratégias para garantir o uso consciente de antifúngicos seria, de forma mais imediata, a redução do número de prescrições, desenvolvimento de esquemas terapêuticos mais curtos, modificações posológicas e restrição da utilização de fármacos que apresentem alta indução de resistência (ANVISA, 2010). Outra estratégia, amplamente empregada, é a associação entre fármacos, o que permite a diminuição de fenômenos de resistência, assim como, efeitos adversos (ANDRADE JÚNIOR et al., 2019b).

Ademais, do ponto de vista da saúde pública, o uso excessivo desses fármacos contribui para o comprometimento da segurança dos pacientes, desenvolvimento de possíveis complicações, além do aumento dos custos para a manutenção da saúde de pacientes acometidos por fungos, por parte dos serviços de saúde (SANTANA et al., 2014).

CONCLUSÃO

O uso irracional de antifúngicos tem ocasionado fenômenos de resistência que têm sido associados, principalmente, a bombas de efluxo, superexpressão enzimática e modificações de alvos. Enquanto que a toxicidade é mais comumente observada em órgãos como coração, fígado, rins e medula óssea.

Assim, diante dessa problemática, torna-se imprescindível a capacitação de profissionais da saúde, em relação à correta prescrição e orientação acerca do uso de antifúngicos, com o intuito de promover o uso racional e contribuir para o menor desenvolvimento de fenômenos de resistência e toxicidade.



REFERÊNCIAS

ABREU, Jéssica Aline Soares de.; ROVIDA, Amanda Flávia da Silva.; PAMPFILE, João Alencar. **Fungos de interesse: aplicações biotecnológicas**. Revista Uningá Review, v. 1, n.1, p.55-59, 2016. Disponível em:
<<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1613/1224>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

AGGARWAL, R. et al. **Onychomycosis: novel strategies for treatment**. Journal of Drug Delivery Science and Technology, v.57, 2020. Disponível em:<
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224720303518#:~:text=The%20oral%20treatment%20therapies%20include,major%20setback%20for%20oral%20treatment>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio de et al. Estudo da associação do timol com anfotericina B contra *Rhizopus orizae*. Periódico Tchê Química, v.16, n.31, p.156-163, 2019b. Disponível em:<
https://www.researchgate.net/publication/338003412_ESTUDO_DA_ASSOCIACAO_DO_TIMOL_COM_A_ANFOTERICINA_B_CONTRA_Rhizopus_orizae_STUDY_OF_THE_ASSOCIATION_OF_TIMOL_WITH_ANFOTERICIN_B_AGAINST_Rhizopus_orizae>. Acesso em: 24 de junho de 2020.

ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio de et al. **Microsporum spp como causador de dermatofitoses: uma revisão**. Research, Society and Development, v.9, n.5, 2020. Disponível em:<
https://www.researchgate.net/publication/340420100_Microsporum_spp_como_causador_de_dermatofitoses_uma_revisao>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio de. et al. **Alternaria spp. em alimentos: micotoxinas, danos celulares e possíveis riscos a saúde**. Tchê Química, v. 15, p. 19-26, 2018. Disponível em:<
https://www.researchgate.net/publication/326990328_Alternaria_spp_In_foods_Mycotoxins_cellular_damage_and_possible_health_risk>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio de. et al. **Presença de Aspergillus em hospitais brasileiros: uma revisão integrativa**. Journal of Medicine and Health Promotion, v.4, n.3, p.1242-1253, 2019a. Disponível em:<
<http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13468d371ec076d4b51313c2a086eba761.pdf>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.



ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio de.; CORDEIRO, Laisa Vilar.; LIMA, Edeltrudes de Oliveira. **Uso de griseofulvina frente a fungos do gênero *Microsporium***. *Journal of Medicine and Health Promotion*, v.5, n.2, p.13-19, 2020. Disponível em:<<http://jmhp.fionline.edu.br/pdf/cliente=13-cb3c9f1c0351616afdd43a23e0872c00.pdf>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio de.; CRUZ, José Henrique de Araújo.; OLIVEIRA FILHO, Abrahão Alves de. **Presença de *Rhodotorula* em ambiente hospitalar: uma revisão sistemática**. *Tchê Química*, v. 16, n.31, p.59-66, 2019. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/338003103_PRESENCA_DE_Rhodotorula_EM_AMBIENTE_HOSPITALAR_UMA_REVISAO_SISTEMATICA_PRESENCE_OF_Rhodotorula_IN_HOSPITAL_ENVIRONMENT_A_SYSTEMATIC_REVIEW>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica /Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** – Brasília: Anvisa, 2013.

BICANIC, Tihana A.; HARRISON, Thomar S. **Systemic fungal infections**. *Medicine*, v.42, n.1, p.26-30, 2014. Disponível em:< [https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(13\)00293-4/abstract](https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(13)00293-4/abstract)>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Micoses**. 2012. Disponível em:< http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/dicas/254_micoses.html#:~:text=BVS%20%2D%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20%2D%20Dicas%20em%20Sa%C3%BAde&text=S%C3%A3o%20infec%C3%A7%C3%B5es%20provocadas%20pelo%20crescimento,%C3%A1reas%20mais%20%C3%BAmidas%20do%20corpo>. Acesso em: 19 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana**. 2010. Disponível em:< https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1348-uso-indiscriminado-antimicrobianos-e-resistencia-microbiana-boletim-n-03-8&category_slug=uso-racional-medicamentos-685&Itemid=965>. Acesso em: 24 de junho de 2020.

BRUNET, Kévin.; RAMMAERT, Blandine. **Mucormycosis treatment: recommendations, latest advances, and perspectives**. *Journal de Mycologie Médicale*, 2020. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523320301190>>. Acesso em: 22 de junho de 2020.



CAMPOY, Sônia.; ADRIO, José L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, v.133, p.86-96, 2017. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884742/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

CARMONA, Eva M.; LIMPER, Andrew H. **Overview of Treatment Approaches for Fungal Infections**. *Clinics in Chest Medicine*, v.38, n.3, p.393-402, 2017. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797484/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

CLEBAK, Karl T.; MALONE, Michael A. **Skin infections**. *Prim care clin office pract*, v.45, p.433-454, 2018. Disponível em:< [https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543\(18\)30041-1/abstract](https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543(18)30041-1/abstract)>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF. **Reflexões sobre o Uso Racional de Medicamentos**. 2010. Disponível em:
<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/128/015a016_artigo_dr_walter.pdf>. Acesso em: 16 mai. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF. **Uso racional de medicamentos: um alerta à população**. 2020. Disponível em:
<<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=5749&titulo=Uso+racional+de+medicamentos%3A+um+alerta+%C3%A0+popula%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em: 16 mai. 2020.

FALCI, Diego Rodrigues.; PASQUALOTTO, Alessandro Comaru. **Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade**. *Clinical & Biomedical Research*, v.35, n.2, 2015. Disponível em:
<<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/56021>>. Acesso em: 22 de junho de 2020.

GÓMEZ-LÓPEZ, Alícia. **Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation**. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1198743X20303359>>. Acesso em: 22 de junho de 2020.

GUIMARÃES, Denise Oliveira.; MOMESSO, Luciano da Silva.; PUPO, Mônica Tallarico. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes**. *Química Nova*, v.33, n.3, 2010. Disponível em:
<https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422010000300035&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

HAY, Roderick. **Superficial fungal infections**. *Medicine*, v.41, n.12, p.716-718, 2013. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357303913002739>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.



HAY, Roderick. **Superficial fungal infections**. *Medicine*, v.45, n.11, p.707-710, 2017. Disponível em: <[https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(17\)30221-9/abstract](https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(17)30221-9/abstract)>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

HOKKEN, M. W. J. et al. **Facilitators of adaptation and antifungal resistance mechanisms in clinically relevant fungi**. *Fungal genetics and Biology*, v.132, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087184519301975>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

ILYAS, Muneeb.; SHARMA, Amit. **Cutaneous fungal infections in solid organ transplant recipients**. *Transplantation Reviews*, n.31, v.3, p.158-165, 2017. Disponível: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318823/>>. Acesso em: 20 junho de 2020.

KANO, Rui et al. **Resistance mechanism in a terbinafine-resistant strain of microsporium canis**. *Mycopathologia* 183, v.3, 623–627, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340910/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

KHURANA, Ananta.; SARDANA, Kabir.; CHOWDHARY, Anuradha. **Antifungal resistance in dermatophytes: recent trends and therapeutic implications**. *Fungal Genet Biol*, v.132, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31330295/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

KRISTANC, Luka et al. **The pore-forming action of polyenes: From model membranes to living organisms**. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, v. 1861, n.2, p.418-430, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273618303444>>. Acesso em: 22 de junho de 2020.

LANA, Daiane Flores Dalla. et al. **Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas no tratamento**. *Clinical & Biomedical Research*, v.36, n.4, p.230-241, 2016. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/68880>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

LAT, Asma.; THOMPSON, George R. **Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections**. *Infect. Drug Resist.*, v.4, p.43-43, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694908/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

LENARDON, Megan D.; MUNRO, Carol A.; GOW, Neil A. R. **Chitin syntesis and fungal pathogenesis**. *Current Opinion in Microbiology*, v.13, n.4, p.416-423, 2010. Disponível em: <<https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/chitin-synthesis-and-fungal-pathogenesis>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.



LIPNER, S. R.; SCHER, R. K. **Part II: Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence.** *Journal of The American Academy of Dermatology*, v.4, p.853-867, 2019.

Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/326035043_Part_II_Onychomycosis_Treatment_and_Prevention_of_Recurrence>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

LIU, M. et al. **Cyp51A-based mechanism of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: Illustration by a new 3D structural model of *Aspergillus fumigatus* CYP51A protein.** *Med. Mycol.* v.54, n.4, p.400–408, 2016. Disponível em:

Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768370/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

MATOS, Marina Prates de. et al. **Análises retrospectivas de mortalidade por micoses: artigo de revisão.** *Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás*, v.3, n.1, p.100-105, 2020. Disponível em:

<<http://periodicos.estacio.br/index.php/rrsfesgo/article/view/8089/47966665>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

MORACE, Giulia.; PERDONI, Federica.; BORGHI, Elisa. Antifungal drug resistance in *Candida* species. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v.2, p.254-259, 2014.

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213716514001015>>. Acesso em: 21 de junho de 2022.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia Médica.** Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.

NARDONI, S. et al. **Canine and feline dermatophytosis due to *Microsporum gypseum*: a retrospective study of clinical data and therapy outcome with griseofulvin.** *Journal de Mycologie Médicale*, v.23, n.3, p.164-167, 2013. Disponível em:

Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23827239/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

NETT, Jeniel E.; ANDES, David R. **Antifungal agents.** *Infectious disease clinics of north america*, v.30, n.1, p.51-83, 2016. Disponível em:

<https://www.medicine.wisc.edu/sites/default/files/antifungal_agents_spectrum_netts_andes.pdf>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

NÓBREGA JÚNIOR, Alex Carneiro da Cunha. et al. **Microrganismos isolados de uroculturas em um hospital universitário do estado da Paraíba, Brasil.** *Educação, Ciência e Saúde*, v.5, n.1, p.15-30, 2018. Disponível em:

<<http://periodicos.ces.ufcg.edu.br/periodicos/index.php/99cienciaeducacaosaude25/articulo/view/143>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.



PEREA, José Ramón Azanza. **Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología.** Revista Iberoamericana de Micología, v.33, n.3, p.140-144, 2016. Disponível em: <<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-equinocandinas-aspectos-aplicadosfarmacologiaS1130140616000164>>. Acesso em: 24 de junho de 2020.

PERES, Nalu Teixeira de Aguiar. et al. **Dermatófitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos.** Arquivos Brasileiros de Dermatologia, v.85, n.5, p.657-667, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000500009&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

PERLIN, D. S. **Echinocandin resistance in Candida.** Clinical Infectious Diseases, v.61, supl.6, s612-617, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643482/>>. Acesso em: 24 de junho de 2020.

PERLIN, David S.; RAUTEMAA-RICHARDSON, Riina.; ALASTRUEY-IZQUIERDO, Ana. **The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management.** The Lancet Infectious Management Diseases, v.17, n.12, p.383-392, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147330991730316X>>. Acesso em: 21 jun. 2020.

PETRIKKOS, G.; SKIADA, A.; DROGARI-APIRANTHITOU, M. **Epidemiology of mucormycosis in Europe.** Clinical Microbiology and Infection, v. 20, p.67-73, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476100/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

PUIA-DUMITRESCU, Mihai.; SMITH, Brian. **Antifungal drugs in newborns and children.** Pediatric clinics of North America, v.64, n.6, p.1389-1402, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173792/>>. Acesso em: 24 de junho de 2020.

RAUTENBACH, M.; TROSKIE, A. M.; VOSLOO, J. A. **Antifungal peptides: to be or not to be membrane active.** Biochimie, v.130, p.132-145, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030090841630102X>>. Acesso em: 24 de junho de 2020.

RIVET-DANON, Diane et al. **Rapid diagnosis of cryptococcosis using an antigen detection immunochromatographic test.** Journal of Infection, v. 70, n. 5, p. 499-503, 2015. Disponível em: <[https://www.journalofinfection.com/article/S01634453\(15\)00022-5/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S01634453(15)00022-5/fulltext)>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

ROTHER, Edna Terezinha. **Revisão sistemática x Revisão Narrativa.** Acta Paulista de Enfermagem, v.20, n.2, p. 2007. Disponível em:



<https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010321002007000200001&script=sci_arttext>.
Acesso em: 20 de junho de 2020.

RUDRAMURTHY, Shivaprakash M. et al. **Mutation in the squalene epoxidase gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* associated with Allylamine resistance.** *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, v.62, n.5, e02522–e2617, 2018.
Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530857/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

SANTANA, Rafael Santos et al. **Consequências do uso excessivo de antimicrobianos no pós-operatório: o contexto de um hospital público.** *Rev Col Bras Cir*, v.41, n.3, p.149-154, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rcbc/v41n3/pt_0100-6991-rcbc-41-03-00149.pdf>. Acesso em: 24 de junho de 2020.

SANTOS, Hemelin L. et al. **Terbinafine resistance conferred by multiple copies of the salicylate 1-monooxygenase gene in *Trichophyton rubrum*.** *Medical Mycol*, v.56, n.3, p.378–381, 2018. Disponível em:
<<https://academic.oup.com/mmy/article/56/3/378/3860638>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

SEQUEIRA, S.; CABRITA, E. J.; MACEDO, M. F. **Antifungals on paper conservation: An overview.** *International Biodeterioration & Biodegradation*, v.74, p.67-86, 2012.
Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0964830512001904>>. Acesso em: 21 de junho de 2020.

SILVA, Camila Joyce Alves da.; MALTA, Diana Jussara do Nascimento. **A importância dos fungos na biotecnologia.** *Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde*, v.2, n.3, p.49-66, 2016. Disponível em:
<<https://periodicos.set.edu.br/index.php/facipesaude/article/view/3210>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

SILVA, Carolinne Serafim et al. **Etiologia e epidemiologia da tinea capitis: relato de série de casos e revisão da literatura.** *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v.51, n.1, p.9-16, 2019. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/etiologia-e-epidemiologia-da-tinea-capitis-relato-de-serie-de-casos-e-revisao-da-literatura/>>. Acesso em: 20 de junho 2020.

TANG, L. **Posaconazole vs. voriconazole in the prevention of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: A retrospective study.** *J. Mycol. Med.* 28, 379–383, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673771/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.



THOMPSON, George R.; CADENA, José.; PATTERSON, Thomas F. **Overview of antifungal agents**. *Clinics in Chest Medicine*, v.30, n.2, p.203-215, 2009. Disponível em: <<http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/fetch/28054334/ANTIFUNGICOS.pdf>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

UEHARA, Roberto Palermo et al. Continuous infusion of amphotericin B: preliminary experience at Faculdade de Medicina da Fundacao ABC. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 123, n. 5, p. 219-222, 2005.

WALSH, Thomas J.; AZIE, Nkechi.; ANDES, David. R. Development of new strategies for echinocandins: progress in translational research. *Clinical Infectious Disease*, v.61, suppl.6, p.s601-s603, 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/61/suppl_6/S601/436321>. Acesso em: 24 de junho de 2020.

WANG, Huanrong.; YUAN, Xueqian.; ZHANG, Lifeng. **Latex agglutination: diagnose the early cryptococcus neoformans test of capsular polysaccharide antigen**. *Pak J Pharm Sci*, v.28, n. 1 Suppl, p. 307-11, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25631497/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

ZHAO, Hua-Zhen et al. **High dose fluconazole in salvage therapy for HIVuninfected cryptococcal meningitis**. *BMC Infection Disease*, v.18, n.1, p.1-8, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541454/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.

Received: 05 February 2021

Accepted: 10 April 2021

Published: 12 April 2021