

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

1

1 **PERFIL DE RESISTÊNCIA DE AGENTES DE MICOSES OPORTUNISTAS NO**  
2 **BRASIL**

3 ***RESISTANCE PROFILE OF OPPORTUNISTIC MYCOSE AGENTS IN BRAZIL***

4

5 Jamile Cristine dos Santos MAGALHÃES<sup>1</sup>, Geisiany Maria de QUEIROZ-  
6 FERNANDES<sup>2\*</sup>

7 <sup>1</sup>Centro Universitário Unisagrado- Bauru- SP, Brasil.

8 <sup>2</sup>Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras- Medicina – Araras/SP, Brasil.

9

10 \*Endereço para correspondência: Av. Dona Renata, 71- Centro, Araras/SP, 13600-  
11 001, E-mail: geisiany.fernandes@slmandicararas.edu.br

12

13 **RESUMO**

14 O uso indiscriminado de antifúngicos vem contribuindo com a mudança no  
15 perfil epidemiológico de fungos resistentes, elevando a taxa de mortalidade nos  
16 pacientes acometidos. No Brasil, devido à ausência de dados oficiais, não existem  
17 relatos precisos sobre a primeira detecção de resistência a antifúngicos. Entretanto,  
18 dentre os agentes causadores de micoses oportunistas a espécie mais isolada é a  
19 *Candida albicans*, além de outras espécies como *Cryptococcus neoformans*,  
20 *Sporothrix schenckii* e *Aspergillus* spp. têm sido descritas. Este estudo buscou  
21 evidenciar o progressivo aumento dos índices de resistência de fungos oportunistas  
22 aos antifúngicos comumente utilizados e ressaltar a importância do conhecimento do  
23 perfil de sensibilidade antes do início do tratamento, pois o tratamento incorreto  
24 destas infecções agrava as falhas terapêuticas e leva à remissão das micoses.  
25 Realizou-se revisão de literatura científica com base no banco de dados Bireme,  
26 Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, utilizando como descritores: *Candida albicans*,  
27 *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., micoses  
28 oportunistas, resistência, resistência em micoses oportunistas, perfil de resistência e  
29 resistência fúngica no Brasil. Os mesmos foram pesquisados em português, inglês e  
30 espanhol. Com o crescente número de pacientes imunocomprometidos os índices  
31 de infecções oportunistas aumentaram. Patógenos fúngicos oportunistas,  
32 pertencentes a estes gêneros, mostraram-se resistentes aos poliênicos (anfotericina  
33 B), imidazóis (cetoconazol, miconazol, econazol), flucitosina, triazóis (voriconazol,  
34 fluconazol, itraconazol) e multiazóis em muitos estudos. A utilização inadequada de  
35 alguns antifúngicos vem contribuindo para o aumento de taxas de incidência de  
36 infecções oportunistas, principalmente por cepas resistentes, piorando o prognóstico  
37 destes pacientes.

38

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

2

39 **Palavras-chave:** Antifúngicos; *Aspergillus* spp.; *Candida albicans*; *Cryptococcus*  
40 *neoformans*; *Sporothrix schenckii*.  
41

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

3

42 **ABSTRACT**

43 The indiscriminate use of antifungals has contributed to the change in the  
44 epidemiological profile of resistant fungi, increasing the mortality rate in affected  
45 patients. In Brazil, due to the absence of official data, there are no precise reports on  
46 the first detection of antifungal resistance. Among the causative agents of  
47 opportunistic mycoses, the most isolated species is *Candida albicans*, but other  
48 species such as *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* and *Aspergillus*  
49 spp. have been described. This study aimed to highlight the progressive increase in  
50 resistance rates of opportunistic fungi to commonly used antifungals and to highlight  
51 the importance of knowing the sensitivity profile before the start of treatment,  
52 because the incorrect treatment of these infections aggravates therapeutic failures  
53 and leads to the remission of mycoses. A review of scientific literature was conducted  
54 based on the Bireme, Scielo, Pubmed and Google Acadêmico database, using with  
55 descriptors: *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans*,  
56 *Aspergillus* spp., opportunistic mycoses, resistance, resistance in opportunistic  
57 mycoses, resistance profile and fungal resistance in Brazil. They were searched in  
58 Portuguese, English and Spanish. With the increasing number of  
59 immunocompromised patients, the rates of opportunistic infections have increased.  
60 Opportunistic fungal pathogens belonging to these genera have been shown to be  
61 resistant to polyenes (amphotericin B), imidazole (ketoconazole, miconazole,  
62 econazole), flucitosin, triazole (voriconazole, fluconazole, itraconazole) and  
63 multiazoles in many studies. The inadequate use of some antifungals has contributed  
64 to the increase in incidence rates of opportunistic infections, especially by resistant  
65 strains, worsening the prognosis of these patients.

66

67 **Keywords:** Antifungals; *Aspergillus* spp.; *Candida albicans*; *Cryptococcus*  
68 *neoformans*; *Sporothrix schenckii*.

69 **Introdução**

70 Georgopoulos, em 1969<sup>1</sup>, alertou que problemas relacionados à resistência a  
71 fungicidas deveriam se tornar mais frequentes e severos no mundo, especialmente,  
72 devido à utilização de novos antifúngicos mais seletivos do que os convencionais.  
73 Tal fato se concretizou, pois desde então é possível observar o aumento do número  
74 de relatos de resistência a fungicidas. Em 1997, em Manchester, na Inglaterra, o  
75 primeiro caso de resistência a itraconazol, em isolado clínico de *Aspergillus*  
76 *fumigatus*, foi relatado<sup>2</sup>. No Brasil, não existem relatos precisos sobre a primeira  
77 detecção de resistência a antifúngicos, devido à ausência de dados oficiais de  
78 notificação<sup>3</sup>.

79 Entretanto, nota-se que atualmente existe uma constante mudança no quadro  
80 epidemiológico de diferentes formas de resistência fúngica, pois o uso  
81 indiscriminado de alguns antifúngicos contribui para a seleção natural de cepas  
82 resistentes, elevando a taxa de mortalidade dos pacientes acometidos<sup>4-7</sup>. Esses  
83 micro-organismos desenvolveram diversos mecanismos para evitar a ação dos  
84 antifúngicos como, por exemplo, alteração do sítio de ação e da permeabilidade<sup>6</sup>.

85 As infecções causadas por fungos oportunistas vêm aumentando em frequência e  
86 importância nos últimos anos, principalmente em pacientes imunocomprometidos e  
87 dentre os agentes causadores de micoses oportunistas, a espécie mais isolada é a  
88 *Candida albicans*, porém outras espécies como *Cryptococcus neoformans*,  
89 *Sporothrix schenckii* e *Aspergillus* spp. também têm sido descritas<sup>4,5,8-10</sup>.

90 Na última década, as infecções causadas por outras espécies de *Candida* não  
91 *albicans* e também resistentes têm aumentado muito. A resistência intrínseca  
92 observada em algumas espécies de *Candida* e o desenvolvimento de resistência  
93 adquirida durante o tratamento têm dificultado o controle de candidíases<sup>10,11</sup>.

94 Em meados do século XX, devido ao aumento de indivíduos  
95 imunocomprometidos, a incidência da criptococose aumentou significativamente<sup>12</sup>.  
96 Devido ao uso prolongado de fluconazol, fármaco antifúngico triazólico que possui  
97 excelente penetração no sistema nervoso central (SNC), existe a preocupação com  
98 o surgimento de resistência antifúngica em *C. neoformans*<sup>13</sup>.

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

5

99           Dentre as doenças com potencial zoonótico, a esporotricose é reconhecida  
100 como uma micose emergente com distribuição mundial, que tende a aumentar  
101 exponencialmente, e tem sido relatada no Brasil desde 1907<sup>14,15</sup>. Apesar de o  
102 tratamento com drogas antifúngicas ser eficaz, estudos demonstraram o surgimento  
103 de cepas de *Sporothrix* spp. resistentes, incluindo o itraconazol, fármaco de escolha  
104 para o tratamento<sup>5,15-17</sup>.

105           A aspergilose, micose oportunista provocada por fungos do gênero  
106 *Aspergillus*, tem constituído um problema grave, sobretudo, em indivíduos  
107 imunossuprimidos, pois espécies pertencentes a este gênero podem adquirir  
108 resistência a múltiplas terapias fúngicas<sup>18,19</sup>.

109           Devido ao aumento das taxas de seleção de cepas fúngicas resistentes,  
110 principalmente entre os agentes de micoses oportunistas, este estudo teve como  
111 objetivos evidenciar as mudanças no perfil de resistência fúngica, no Brasil e  
112 ressaltar a importância do conhecimento do perfil de sensibilidade destes micro-  
113 organismos antes do início do tratamento.

114

## 115 **Material e Métodos**

116           Para o desenvolvimento deste estudo, realizou-se revisão de literatura, sendo  
117 organizada nas seguintes etapas: definição do problema e implantação da pergunta  
118 norteadora de pesquisa; estabelecimento das palavras-chave; organização da  
119 estratégia de busca a ser inserida nas plataformas de dados e determinação dos  
120 critérios de inclusão e exclusão dos artigos; seleção dos artigos; determinação das  
121 informações a serem extraídas dos resultados obtidos, metodologia, resultados e  
122 conclusão e interpretação dos resultados encontrados.

123           Elaborou-se como pergunta norteadora a seguinte questão: “Houve mudança  
124 no quadro epidemiológico de micoses oportunistas, no Brasil, devido à seleção de  
125 cepas resistentes a agentes antifúngicos?”. Para a seleção dos trabalhos  
126 estabeleceu-se como critério de inclusão artigos e/ou dissertações com temática  
127 pertencente à mudança do perfil de resistência de agentes de micoses oportunistas  
128 e/ou características sobre os fungos, sendo consideradas publicações nacionais e

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

6

129 internacionais, dando preferência para estudos dos últimos cinco anos (2014 a  
130 2019), publicados nas plataformas Bireme, Scielo, Pubmed e Google Acadêmico.  
131 Excluíram-se publicações que, mesmo citando os fungos foco deste estudo, não  
132 tratavam sobre o tema proposto.

133 Para a realização da busca foram utilizadas as palavras-chave: *Candida*  
134 *albicans*, *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., micoses  
135 oportunistas, resistência, resistência em micoses oportunistas, perfil de resistência e  
136 resistência fúngica no Brasil. As palavras-chave foram pesquisadas em português,  
137 inglês e espanhol.

138 Para a seleção, realizou-se a leitura de cada título, resumo e introdução com  
139 a finalidade de verificar se os estudos se enquadravam aos critérios de inclusão e  
140 exclusão. Após a seleção, realizou-se a leitura completa para a elaboração deste  
141 trabalho. Foram encontrados um total de 95 estudos, sendo que 53 foram  
142 selecionados e incluídos na elaboração deste artigo.

143

#### 144 ***Candida albicans***

145 *C. albicans* é uma levedura que coloniza de forma assintomática diversas  
146 partes do corpo, estando mais concentrada nos tratos gastrintestinal e geniturinário,  
147 porém na presença de condições favoráveis, a mesma pode se tornar patogênica e  
148 causar infecções que podem variar desde uma manifestação local até quadros  
149 sistêmicos que podem levar o indivíduo a óbito<sup>4,9,11,20,21</sup>. Essa levedura é capaz de  
150 expressar vários fatores de virulência como adesinas, alteração da sua  
151 morfogênese, secreção de enzimas, formação de biofilmes, entre outros<sup>21,22</sup>. O  
152 processo infeccioso causado pelos fungos do gênero *Candida*, conhecido como  
153 candidíase ou candidose, varia de acordo com o sítio anatômico e em geral pode ser  
154 classificado em três grupos: mucocutâneo, que atinge mucosa oral e vaginal,  
155 cutâneo e sistêmico, quando ocorre o comprometimento de vários órgãos e/ou  
156 sistemas<sup>21</sup>.

157 Com o crescente número de pacientes imunocomprometidos, devido às  
158 infecções virais, doenças, transplantes, linfomas, terapêutica imunodepressiva,

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

7

159 envelhecimento, dentre outras razões, e com a seleção de espécies com reduzida  
160 suscetibilidade aos antifúngicos, notaram-se alterações nos índices epidemiológicos  
161 de infecções causadas por *Candida*, nos últimos anos. Leveduras resistentes aos  
162 poliênicos (nistatina e anfotericina B) têm sido relatadas<sup>23,24</sup>. Para o fluconazol,  
163 antifúngico sistêmico que se mostrava eficaz contra a maioria das espécies de  
164 *Candida*, hoje observam-se diferentes graus de sensibilidade. O surgimento de  
165 resistência ao fluconazol tem sido descrito especialmente em *C. albicans*, *C.*  
166 *tropicalis* e *C. parapsilosis*<sup>25</sup>. Diversos estudos relataram que o tratamento prévio  
167 com antibacterianos e fluconazol é um fator de risco para candidemia, podendo  
168 selecionar cepas de *Candida* não *albicans* resistentes. Este aumento da resistência  
169 tem sido observado em quadros de candidemia causada por *C. glabrata* e *C. krusei*  
170 após tratamento prolongado com vancomicina e piperacilina-tazobactam<sup>26</sup>.

171 Um estudo realizado entre 2002 e 2003, em Porto Alegre, visava determinar a  
172 distribuição de espécies de *Candida* associadas à candidemia e seus perfis de  
173 sensibilidade antifúngica à anfotericina B, fluconazol e itraconazol, através do  
174 método de microdiluição em caldo. Os autores observaram presença de  
175 sensibilidade dose-dependente ao itraconazol em isolados de *C. krusei* (50%), *C.*  
176 *glabrata* (25%), *C. parapsilosis* (16%), *C. tropicalis* (12%) e *C. albicans* (7%) e ao  
177 fluconazol foi encontrada somente para os isolados de *C. krusei*<sup>24</sup>.

178 Outro estudo realizado com indivíduos infectados pelo Vírus da  
179 Imunodeficiência Humana (HIV) atendidos nos serviços de saúde de Cuiabá e  
180 Várzea Grande- Mato Grosso, no período entre 2006 e 2008, com o objetivo de  
181 caracterizar leveduras do gênero *Candida* de distintas amostras clínicas e  
182 determinar o perfil de sensibilidade *in vitro* a cinco antifúngicos. Em relação ao perfil  
183 geral de sensibilidade, um isolado *C. krusei* demonstrou resistência para  
184 cetoconazol, fluconazol, itraconazol e anfotericina B, exceto ao voriconazol. Ao  
185 analisar os 82 isolados de *C. albicans*, foram observadas altas CIM, indicando  
186 resistência de *C. albicans*, sendo estes valores iguais a 29,6% (fluconazol), 30,8%  
187 (itraconazol), 25,9% (voriconazol), 23,4% (cetoconazol) e 1,2% para a anfotericina  
188 B<sup>27</sup>.



<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

8

189 Considerando todos os antifúngicos avaliados, o fluconazol foi aquele que  
190 apresentou menor ação, ou seja, apresentou maiores valores de CIM, sugerindo  
191 resistência para a maioria dos isolados, sendo *C. krusei* (100%), *C. albicans*  
192 (29,6%), *C. tropicalis* (50%). Também foi observado um número elevado de isolados  
193 resistentes ao itraconazol e cetoconazol, para as espécies: *C. krusei* (75%), *C.*  
194 *albicans* (30,8%), *C. tropicalis* (50%), *C. krusei* (50%), *C. albicans* (23,4%) e *C.*  
195 *tropicalis* (37,5%) respectivamente. A espécie *C. parapsilosis* mostrou-se resistente  
196 ao itraconazol (25%) e anfotericina B (12,5%). Também foram encontrados isolados  
197 resistentes a anfotericina B, com destaque para os isolados de *C. krusei* (75%)<sup>27</sup>.

198 Goulart et al. (2018)<sup>11</sup> investigaram a sensibilidade a antifúngicos de espécies  
199 de *Candida* isoladas de pacientes HIV positivo, em Mato Grosso, em 2015. Estes  
200 autores notaram que os testes de sensibilidade revelaram que 84% dos isolados de  
201 *Candida* spp., 1% apresentou resistência ao fluconazol e ao cetoconazol e 4% ao  
202 itraconazol.

203 Em estudo realizado entre 2010 e 2011 com pacientes internados em um  
204 hospital de Uberlândia/MG, observaram que dos 63 isolados, houve resistência *in*  
205 *vitro* à anfotericina B em 12,7% e aos azólicos para os isolados de *C. krusei*. A  
206 resistência à anfotericina B foi observada em um isolado de *C. albicans*, em um do  
207 complexo de *C. parapsilosis*, e em seis outras espécies, entre *C. krusei*, *C. glabrata*  
208 e *C. kefyr*<sup>28</sup>.

209 Com o objetivo de avaliar a resistência de *C. tropicalis* isoladas no ano de  
210 2008 de amostras clínicas no Ceará, 51 amostras de *C. tropicalis* foram avaliadas  
211 frente a drogas padrões: anfotericina B, fluconazol e itraconazol. Foram detectadas  
212 três (5,9%) cepas de *C. tropicalis* resistentes ao fluconazol e três (5,9%) cepas de *C.*  
213 *tropicalis* resistentes ao itraconazol<sup>29</sup>.

214 Nogueira et al. (2008)<sup>30</sup> isolaram, identificaram e determinaram a  
215 sensibilidade antimicrobiana dos micro-organismos causadores de otite externa de  
216 27 pacientes. Dentre as leveduras causadoras desta condição foram isoladas uma  
217 cepa de *C. albicans* e uma cepa de *C. krusei*, ambas foram sensíveis à anfotericina  
218 B, nistatina, fluconazol e clotrimazol e resistentes ao miconazol.



<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

9

219 Em um estudo realizado em um hospital de referência da região norte do  
220 Brasil, em Belém (PA), entre 2008 e 2010, foram isoladas 81 leveduras do gênero  
221 *Candida*, sendo 40,7% pertencentes à espécie *albicans* e 25,9% a espécie *tropicalis*.  
222 Os isolados de *C. tropicalis* foram resistentes dose-dependente ao itraconazol. A  
223 resistência ao fluconazol foi observada 3,7% das cepas e ao voriconazol 4,9%. Das  
224 *Candida* spp 16% foram resistentes ao itraconazol e todas as leveduras foram  
225 resistentes ao fluconazol, voriconazol e ao itraconazol<sup>31</sup>.

226 Silva et al. (1998)<sup>32</sup> coletaram amostras da mucosa oral de 86 pacientes com  
227 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) atendidos em um hospital em  
228 Goiânia de onde foram isoladas cepas de diferentes espécies de *Candida* spp., os  
229 testes de sensibilidade mostraram resistência de 25,42% ao itraconazol e 45,76% ao  
230 cetoconazol. A maior taxa de resistência foi observada para o fluconazol (66,10%).  
231 Todos os isolados de *C. krusei* foram resistentes ao fluconazol, enquanto 75% dos  
232 isolados de *C. tropicalis* foram também resistentes a este fármaco.

233 Durante um estudo desenvolvido em 2008, em Jundiaí, 13 pacientes  
234 apresentaram infecções hospitalares por *Candida* spp., sendo que cinco desses  
235 pacientes estavam na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e oito na Unidade de  
236 Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Sete dos 13 pacientes apresentaram infecção  
237 por *C. albicans*; três por *C. tropicalis*, um por *C. parapsilosis*, um por *C. krusei* e um  
238 por *C. guilliermondii*. Três pacientes foram a óbito, sendo que todos os isolados de  
239 *Candida* spp. foram sensíveis à anfotericina B, nistatina e fluconazol. Em relação ao  
240 econazol e itraconazol, algumas apresentaram sensibilidade intermediária e uma  
241 cepa de *C. albicans* foi resistente ao econazol. Dois dos pacientes que faleceram  
242 eram recém-nascidos imunossuprimidos. O terceiro paciente era uma criança de  
243 sete anos que teve co-morbidade cardíaca e foi internado na UTIP<sup>33</sup>.

244

### 245 ***Cryptococcus neoformans***

246 *Cryptococcus neoformans* é uma levedura encapsulada, ubíqua, encontrada  
247 em todo mundo, responsável por aproximadamente um milhão de casos de  
248 infecções por ano<sup>13,34</sup>. A manifestação clínica, conhecida como criptococose, é

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

10

249 sistêmica com evolução subaguda ou crônica, sendo o comprometimento da  
250 imunidade celular o principal fator predisponente para a infecção. Ao ocorrer a  
251 inalação dos propágulos leveduriformes, esses atingem os pulmões e pode ocorrer  
252 disseminação hematogênica para o cérebro e meninges, visto que este fungo tem  
253 predileção pelo SNC<sup>35,36</sup>. Possui diferentes fatores de virulência como a própria  
254 cápsula polissacarídica e a produção de melanina, que ao ser sintetizada  
255 intracelularmente, é transferida para a parede celular, tornando as células de *C.*  
256 *neoformans* menos suscetíveis a antifúngicos e fagocitose<sup>36</sup>.

257 Mesmo com os avanços no desenvolvimento de drogas antifúngicas, houve  
258 um aumento de infecções por *Cryptococcus* spp. que não responderam ao  
259 fluconazol, fármaco de primeira escolha. Atualmente, os fármacos de primeira  
260 escolha para a terapia a longo prazo ainda são os derivados azólicos, porém o  
261 surgimento de isolados de *C. neoformans* e *C. gattii* resistentes ao fluconazol,  
262 representam um grande desafio. O uso indiscriminado de antifúngicos tem  
263 contribuído para a seleção de cepas resistentes a estes agentes, especialmente, em  
264 pacientes com AIDS que desenvolvem criptococose<sup>37,38</sup>.

265 Em um estudo realizado entre 1990 e 2004 com 1811 isolados clínicos de *C.*  
266 *neoformans*, que visava determinar a tendência global de sensibilidade antifúngica,  
267 no qual participaram países da África, América Latina, Europa, Ásia e América do  
268 Norte, notaram-se que somente 75% dos isolados da América do Norte foram  
269 sensíveis a fluconazol, comparados a 94 e 100% em outras regiões. A sensibilidade  
270 à flucitosina ocorreu somente em 35% dos isolados na América do Norte e em 68%  
271 na América Latina<sup>37</sup>.

272 Com o imunocomprometimento causado pela infecção pelo HIV e a  
273 disponibilidade de antifúngicos, o conceito relacionado à cura e a recaída da  
274 criptococose tem sido alterado. Normalmente, os pacientes são tratados com  
275 anfotericina B com ou sem flucitosina como terapia inicial, porém a terapia de  
276 manutenção é necessária em pacientes com AIDS com infecções por *C.*  
277 *neoformans*. Em um relato de caso ocorrido com um paciente com AIDS que  
278 apresentou resistência durante a terapia de manutenção com fluconazol,

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

11

279 apresentando recidiva da meningite criptocócica, a CIM para fluconazol, que no  
280 primeiro episódio de meningite era <8 ug/mL, elevou-se para 64 ug/mL,  
281 demonstrando redução da sensibilidade ao medicamento<sup>37,39</sup>.

282 Em estudo que visava analisar a sensibilidade de 53 cepas de *C. neoformans*  
283 de isolados clínicos e ambientais, os autores observaram cepas resistentes ao  
284 fluconazol e que estas cepas resistentes foram mais frequentes do que o  
285 esperado<sup>40</sup>.

286 Outro estudo realizado em Mato Grosso no período de 2005 a 2008, avaliou  
287 37 isolados de dez pacientes HIV negativos e 26 positivos, e observou-se que os  
288 isolados clínicos *C. neoformans* de HIV positivos apresentaram resistência entre 8%  
289 e 8,7% para fluconazol e sensibilidade dose-dependente de 20% e 17,4% para  
290 itraconazol<sup>41</sup>. A baixa sensibilidade dos isolados ao fluconazol vem sendo relatada  
291 com grande frequência, pois também no Rio de Janeiro, verificou-se resistência a  
292 este antifúngico em 75,86% dos isolados de *C. neoformans* obtidos de fezes de  
293 pombos<sup>42</sup>.

294 Silva et al. (2008)<sup>43</sup> avaliaram a sensibilidade a antifúngicos em isolados de  
295 35 pacientes do Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro e  
296 detectaram-se dois isolados resistentes ao itraconazol e dois a anfotericina B, sendo  
297 um da variedade *gattii* e o outro da variedade *neoformans*.

298

### 299 ***Sporothrix schenckii***

300 *Sporothrix schenckii* é um fungo dimórfico que causa micose subcutânea,  
301 conhecida como esporotricose. A esporotricose é uma infecção causada por uma  
302 das espécies do complexo *Sporothrix* que é composto por pelo menos seis espécies  
303 crípticas (*S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. luriei* e *S.*  
304 *albicans*). A inoculação do fungo na área subcutânea deve-se a uma lesão  
305 traumática com a fonte de infecção, que normalmente é ocasionada por partículas  
306 de vegetais ou espinhos, visto que este fungo é comumente encontrado em plantas  
307 em decomposição e no solo. Além disso, a esporotricose tem sido associada a  
308 arranhões e/ou mordidas de animais silvestres e raramente por inalação dos

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

12

309 esporos<sup>5,14,44,45</sup>. Esta infecção se apresenta como lesões e/ou nódulos cutâneos  
310 subagudos ou crônicos, ulcerado ou verrucoso, com ou sem disseminação linfática  
311 local, podendo ocorrer disseminação para vários órgãos e sistemas. Nos casos mais  
312 graves podem ocorrer lesões oculares, pulmonares, infecção generalizada, entre  
313 outros<sup>5,14,46</sup>. Acredita-se que os fatores de virulência têm relação com a produção de  
314 proteinases extracelulares produzidas pelo fungo, que hidrolisam a elastina e o  
315 colágeno<sup>46</sup>.

316 O tratamento da esporotricose normalmente é realizado com itraconazol,  
317 sendo este considerado o padrão ouro para as formas cutâneas e linfocutâneas da  
318 micose em humanos. Entretanto, estudos relataram a existência de isolados  
319 resistentes a este fármaco, levando conseqüentemente a falhas terapêuticas e  
320 disseminação da micose<sup>15,16,47</sup>.

321 Em um estudo realizado com objetivo de determinar a atividade *in vitro* da  
322 terbinafina e itraconazol frente a 12 isolados clínicos de *S. schenckii*, sendo seis  
323 casos de esporotricose felina, cinco de esporotricose humana e um proveniente de  
324 micose em cão, foram observadas resistências ao itraconazol no isolado de cão e  
325 nos demais isolados provenientes de esporotricose felina<sup>16</sup>.

326 Oliveira et al. (2015)<sup>47</sup> avaliaram a sensibilidade *in vitro* de *S. albicans*, *S.*  
327 *brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana* e *S. schenckii* à terbinafina em combinação  
328 com itraconazol, cetoconazol e voriconazol e observaram que todos os isolados de  
329 *S. schenckii* e *S. brasiliensis* foram sensíveis ao itraconazol, porém *S. albicans*, *S.*  
330 *globosa* e *S. mexicana* mostraram resistência às combinações, sendo que a mais  
331 relevante delas foi observada em relação ao voriconazol.

332 Em outro estudo realizado no Sul do Brasil, com isolados de *S. schenckii* e *S.*  
333 *brasiliensis* de humanos, gatos, cães, solo e uma estirpe padrão (IOC 1226) para a  
334 determinação da atividade antifúngica de produtos naturais. Observaram-se que  
335 cinco isolados de gatos e um de cão foram resistentes ao antifúngico comercial  
336 utilizado como controle, o itraconazol, especialmente, *S. brasiliensis*<sup>15</sup>.

337

338 ***Aspergillus* spp.**

339 Este gênero fúngico é composto por centenas de espécies saprofitas, cada  
340 uma com distintas características morfológicas, macroscópicas e microscópicas,  
341 sendo amplamente distribuídas na natureza. Cerca de uma dezena dessas espécies  
342 são capazes de provocar infecção no homem e em animais. Destaca-se o  
343 *Aspergillus fumigatus* como a espécie mais frequentemente isolada, sendo  
344 responsável por 90% das infecções em humanos. Outras espécies como *A. flavus*,  
345 *A. nidulans*, *A. terreus* e *A. niger* são consideradas agentes de infecções  
346 relativamente frequentes<sup>16,48</sup>. A exposição a estes fungos no meio ambiente pode  
347 provocar reações alérgicas em doentes hipersensíveis ou aspergilose invasiva e  
348 doença disseminada em indivíduos com imunocomprometimento<sup>18</sup>.

349 A aspergilose é uma infecção fúngica oportunista, tendo como via primária o  
350 trato respiratório, a partir da inalação dos conídios anemófilos infectantes. Estudos  
351 recentes sugerem que a água pode também ser uma fonte de infecção, devido à  
352 grande capacidade de esporulação que estes fungos possuem em meio aquoso,  
353 sendo capazes de formar micronichos ambientais<sup>49</sup>. Com a inalação dos esporos, o  
354 quadro pode variar de doenças pulmonares, que vão desde a inflamação local das  
355 vias aéreas até infecções graves com risco de vida. Isto ocorre porque os esporos  
356 ao serem inalados, germinam, e dão origem a hifas nos pulmões, que tendem a  
357 invadir também outros tecidos e/ou órgãos<sup>18</sup>.

358 Durante algum tempo, o fenômeno de resistência adquirida por parte da  
359 aplicação dos antifúngicos azólicos no tratamento de *Aspergillus* spp. foi  
360 desconhecido. Porém esta evidência e prevalência têm evoluído nas últimas  
361 décadas, resultando na ineficácia no combate do patógeno *A. fumigatus*,  
362 principalmente. A resistência ao itraconazol por *Aspergillus* spp. é conhecida desde  
363 meados de 1990 e a resistência a triazóis por *A. fumigatus* foi descrita em 1997, e  
364 em 1999, surge o relato da ocorrência de resistência a multiazóis<sup>19</sup>. Outra espécie  
365 de grande relevância, *A. terreus*, traz grande preocupação devido à resistência à  
366 anfotericina B<sup>18</sup>. Cepas de *Aspergillus* spp. possuem resistência cruzada a outros

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

14

367 fármacos e fungicidas azólicos, e esse fato compromete o tratamento de pacientes  
368 com aspergilose bronco pulmonar alérgica e/ou outras formas de aspergilose<sup>50</sup>.

369 Nos últimos anos a resistência aos azólicos em isolados de *Aspergillus* spp. foi  
370 rigorosamente investigada e diferentes mecanismos foram descritos, tanto  
371 observados antes da exposição ao triazóis, quanto adquiridos durante a terapia.  
372 Particularmente na Europa, Ásia e Brasil, a utilização de azólicos na agricultura tem  
373 sido descrita como a causa do surgimento de isolados de *A. fumigatus* resistentes a  
374 triazóis<sup>18,51,52</sup>.

375 Em um estudo realizado entre 2001 a 2017 pela Universidade de São Paulo  
376 em Ribeirão Preto, foram analisados o perfil de sensibilidade de 32 isolados clínicos  
377 de *Aspergillus* spp. obtidos de amostras clínicas de diferentes sítios anatômicos,  
378 frente a anfotericina B, itraconazol, voriconazol e posaconazol. Os achados deste  
379 estudo mostraram que isolados de *A. fumigatus* apresentaram resistência ao  
380 itraconazol, posaconazol e voriconazol. E que um isolado de *A. brasiliensis*  
381 apresentou resistência a itraconazol<sup>53</sup>.

382

### 383 **Conclusão**

384 Micoses oportunistas são infecções frequentes entre os pacientes  
385 imunocomprometidos, causando graves problemas de saúde pública. A utilização  
386 inadequada de alguns antifúngicos vem contribuindo para o aumento da seleção e  
387 incidência de cepas resistentes. O tratamento incorreto destas infecções agrava as  
388 falhas terapêuticas e remissão das micoses.

389 Neste contexto, o presente estudo revelou que há um aumento progressivo no  
390 perfil de resistência de fungos oportunistas frente a diferentes agentes antifúngicos,  
391 no Brasil, sendo, portanto, de suma importância o conhecimento do perfil de  
392 sensibilidade destes fungos antes do início do tratamento, para que haja melhoria no  
393 prognóstico do paciente.

394

### 395 **Referências**

396



<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

15

- 397 1. Georgopoulos SG. The problem of fungicide resistance. *Bioscience*.  
398 1969;19(11): 971-973. <https://doi.org/10.2307/1294971>.  
399
- 400 2. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW.  
401 Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome  
402 of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(3):401-14.  
403 <https://doi.org/10.1093/jac/40.3.401>.  
404
- 405 3. Mesquita-Rocha S. *Aspergillus fumigatus*: aspectos gerais e importância na  
406 medicina contemporânea. *J Health Sci Inst*. 2019;37(2):169-73.  
407
- 408 4. Macalupú SZ. Situación de la resistencia antifúngica de especies del género  
409 *Candida* en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(1): 126-31.  
410 <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3563>.  
411
- 412 5. Guirado GMP, Feitosa LS, Kozusny-Andreani DI, Navarro RS. Analysis of  
413 laser therapy effects in *Sporothrix schenckii* inactivation *in vivo*. *Res Biomed Eng*.  
414 2018;34(2): 93-101. <https://doi.org/10.1590/2446-4740.06917>.  
415
- 416 6. Garcia A. A resistência dos fungos como consequência da utilização de  
417 fungicidas sistêmicos: mecanismos de resistência, monitoramento e estratégias anti-  
418 resistência. Porto Velho: Embrada Rondônia; 1999.  
419
- 420 7. Agência Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo- Agência  
421 FAPESP. Agência. Resistência fúngica. [acesso 2018 Ago 26]. Disponível em:  
422 <http://agencia.fapesp.br/resistencia-fungica/6284/>.  
423
- 424 8. Alburquerque OC, Silva AV, Fuentes GM, Tapia CC, Silva VV. Susceptibilidad  
425 *in vitro* a anidulafungina em 100 cepas de especies de *Candida* aisladas previo a la  
426 introducción de esta equinocandina en Chile. *Rev Chil Infect*. 2011; 28(5): 399-403.  
427 <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000600001>.  
428
- 429 9. Quintana SC, Sjostrom PD, Baldeón GM, Socarrás DA, Paz MC, Molina AH.  
430 Genoma de *Candida albicans* y resistencia a las drogas. *Salud Uninorte*  
431 *Barranquilla*. 2017;33(3): 438-50.  
432
- 433 10. Robledo-Leal E, Rivera-Morales LG, Sangorrín MP, González GM, Ramos-  
434 Alfano G, Adame-Rodríguez JM, et al. Identification and susceptibility of clinical  
435 isolates of *Candida* spp. to killer toxins. *Braz J Biol*. 2018;78(4): 742-49.  
436 <https://doi.org/10.1590/1519-6984.175635>.  
437
- 438 11. Goulart LS, Souza WWR, Vieira CA, Lima JS, Olinda RA, Araújo C. Oral  
439 colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal  
440 susceptibility study. *Einstein (São Paulo)*. 2018;16(3)1-6.  
441 <https://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4224>.



<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

16

442

443 12. Cattana ME, Tracogna MF, Fernández MS, Carol-Rey MC, Sosa MA,  
444 Giusiano GE. Genotipificación de aislamientos clínicos del complejo *Cryptococcus*  
445 *neoformans/Cryptococcus gattii* obtenidos em el Hospital Dr. Julio C. Perrando, de la  
446 ciudad de Resistencia (Chaco, Argentina). Rev Argent Microbiol. 2013;45(2): 89-92.  
447 [https://dx.doi.org/10.1016/S0325-7541\(13\)70005-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0325-7541(13)70005-1).

448

449 13. Bosco-Borgeat ME, Mazza M, Taverna CG, Córdoba S, Murisengo OA, Vivot  
450 W, et al. Amino acid substitution in *Cryptococcus neoformans* lanosterol 14- $\alpha$ -  
451 demethylase involved in fluconazole resistance in clinical isolates. Rev Argent  
452 Microbiol. 2016;48(2):137-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2016.03.003>.

453

454 14. Ferreira LC, Barroso PF, Tonomura E, Akiti T, Rodrigues KMP. Osteomyelitis  
455 caused by *Sporothrix schenckii* in an immunocompetent patient. Rev Soc Bras Med  
456 Trop. 2016;49(4):527-29. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0354-2015>.

457

458 15. Waller SB, Madrid IM, Cleff MB, Satin R, Freitag RA, Meireles MCA, et al.  
459 Effects of essential oils of *Rosmarinus officinalis* Linn. and *Origanum vulgare* Linn.  
460 from different origins on *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* complex.  
461 Arq Bras Med Vet Zootec. 2016;68(4):991-99. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-8962>.

462

463 16. Meinerz ARM, Nascente PS, Schuch LFD, Cleff MB, Santin R, Brum CS, et al.  
464 Suscetibilidade *in vitro* de isolados de *Sporothrix schenckii* frente à terbinafina e  
465 itraconazol. Rev da Soc Bras de Med Trop. 2007;40(1):60-2.  
466 <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000100012>.

467

468 17. Waller SB, Madrid IM, Faria RO, Cleff MB, Mello JRB, Meireles MCA. Anti-  
469 *Sporothrix* spp. activity of medicinal plants. Braz J of Pharm Sci. 2016;52(2): 221-38.  
470 <https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000200001>.

471

472 18. Carvalho LIC. *Aspergillus* e aspergilose- desafios no combate da doença  
473 [dissertação de mestrado]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2013.

474

475 19. Valente JRS. Estudo molecular de estirpes de *Aspergillus fumigatus* isolados  
476 em aviários e em aves diagnosticadas com aspergilose. Possíveis implicações na  
477 Saúde Pública [dissertação de mestrado]. Portugal: Faculdade de Ciências e  
478 Tecnologia- Universidade Nova de Lisboa; 2014.

479

480 20. Souza CES, Leite NF, Brito DIV, Alenca LBB, Lavor AKLS, Matias EFF, et al.  
481 Avaliação da atividade antimicrobiana e moduladora do extrato hexânico de *Costus*  
482 cf. *Arabicus* L. Rev Cubana de Plant Med. 2014;19(2):151-59.

483

484 21. Melo IA, Guerra RC. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por  
485 prótese. Salusvita. 2014;33(3):389-414.

486

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

17

487

488 22. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. Trends in  
489 Microbiology. 2001;9(7):327-335. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)02094-7](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02094-7).

490

491 23. Alves SH, Cury AE. Sensibilidade de leveduras do gênero *Candida*, isoladas  
492 de pacientes com câncer, a antifúngicos poliênicos. Rev Inst Med Trop S Paulo.  
493 1992;34(3):251-54. <https://doi.org/10.1590/S0036-46651992000300012>.

494

495 24. Antunes AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, Azevedo PA, Severo LC.  
496 Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal  
497 susceptibility patterns. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2004;46(5):239-41.  
498 <https://doi.org/10.1590/S0036-46652004000500001>.

499

500 25. Furlaneto MC, Rota JF, Quesada RMB, Furlaneto-Maia L, Rodrigues R, Oda  
501 S, et al. Species distribution and in vitro fluconazole susceptibility of clinical *Candida*  
502 isolates in a Brazilian tertiary-care hospital over a 3-year period. Rev Soc Bras Med  
503 Trop. 2011;44(5):595-99. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000500013>.

504

505 26. Leite GML, Baeza LC, Ramos RT, Yamada SS, Magon TFS, Kimura E, et al.  
506 Lack of effect of cell-wall targeted antibacterials on biofilm formation and antifungal  
507 susceptibility of *Candida* species. Braz J of Pharm Sci. 2014;50(3): 467-72.  
508 <https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000300004>.

509

510 27. Favalessa OC, Martins MA, Hahn RC. Aspectos micológicos e suscetibilidade  
511 *in vitro* de leveduras do gênero *Candida* em pacientes HIV-positivos provenientes do  
512 Estado de Mato Grosso. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(6): 673-77.  
513 <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000600014>.

514

515 28. Menezes RP, Ferreira JC, Sá WM, Moreira TA, Malvino LDS, Araujo LB, et al.  
516 Frequency of *Candida* species in a tertiary care hospital in Triangulo Mineiro, Minas  
517 Gerais State, Brazil. Rev Inst Med Trop. 2015;57(3): 185-91.  
518 <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000300001>.

519

520 29. Menezes EA, Mendes LG, Cunha FA. Resistência a antifúngicos de *Candida*  
521 *tropicalis* isoladas no Estado do Ceará. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(3):354-55.  
522 <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000300024>.

523

524 30. Nogueira JCR, Diniz MFFM, Lima EO, Lima ZN. Identificação e  
525 susceptibilidade antimicrobiana de microrganismos obtidos de otite externa aguda.  
526 Rev Bras Otorrinolaringol. 2008;74(4):526-30. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000400007>.

527

528 31. Nunes EB, Nunes NB, Monteiro JCMS, Paes ALV. Perfil de sensibilidade do  
529 gênero *Candida* a antifúngicos em um hospital de referência da Região Norte do  
530

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

18

- 531 Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2011;2(4):23-30. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176->  
532 62232011000400004.
- 533
- 534 32. Silva MRR, Paula CR, Silva SC, Costa TR, Costa MR. Drug resistance of  
535 yeasts isolated from oropharyngeal candidiasis in aids patients. Rev Microbiol.  
536 [Internet]. 1998;29(4):271-75. <https://doi.org/10.1590/S0001-37141998000400007>.
- 537
- 538 33. Storti LR, Pasquale G, Scomparim R, Galastri AL, Alterthum F, Gambale W, et  
539 al. *Candida* spp. isolated from inpatients, the environment, and health practitioners in  
540 the pediatric unit at the University Hospital of the Jundiaí Medical College, state of  
541 São Paulo, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2012;45(2):225-31.  
542 <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000200017>.
- 543
- 544 34. Atiya Y, Masege SD. Cryptococcal laryngitis: An uncommon presentation of a  
545 common pathogen. S Afr Med J. 2015;105(10): 877.  
546 <http://dx.doi.org/10.7196/SAMJNEW.8779>.
- 547
- 548 35. Aragão REM, Muccioli C, Barreira IMA, Ribeiro DCS, Timóteo CNG.  
549 Amaurose bilateral por meningoencefalite criptocócica: relato de caso. Arq Bras  
550 Oftalmol. 2008;71(1):101-3. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492008000100021>.
- 551
- 552 36. Colombo AC, Rodrigues ML. Fungal colonization of the brain:  
553 anatomopathological aspects of neurological cryptococcosis. An Acad Bras Cienc.  
554 2015;87(2):1293-1309. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140704>.
- 555
- 556 37. Amaro MCO. Caracterização de isolados clínicos de *Cryptococcus*  
557 *neoformans* e *Cryptococcus gattii* quanto à susceptibilidade a fluconazol [dissertação  
558 de mestrado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
- 559
- 560 38. Freitas HF, Barros TF, Castilho MS. 2D chemometric studies of a series of  
561 azole derivatives active against fluconazole-resistant *Cryptococcus gattii*. J Braz  
562 Chem Soc. 2013;24(6):962-72. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20130122>.
- 563
- 564 39. Alves SH, Lopes JO, Costa JM, Klock C. Development of secondary  
565 resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* isolated from a patient with  
566 AIDS. Rev Inst Med Trop S Paulo. 1997;39(6):359-61. <https://doi.org/10.1590/S0036->  
567 46651997000600010.
- 568
- 569 40. Franzot SP, Hamdan JS. In vitro susceptibilities of clinical and environmental  
570 isolates of *Cryptococcus neoformans* to five antifungal drugs. Antimicrob. Agents  
571 Chemother. 1996; 40(3): 822-824. <https://doi.org/10.1128/AAC.40.3.822>.
- 572
- 573 41. Favalessa OC, Ribeiro LC, Tadano T, Fontes CJF, Dias FB, Coelho BPA, et  
574 al. Primeira descrição da caracterização fenotípica e susceptibilidade *in vitro* a  
575 drogas de leveduras do gênero *Cryptococcus* spp isoladas de pacientes HIV

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

19

- 576 positivos e negativos, Estado de Mato Grosso. Rev Soc Bras Med Trop.  
577 2009;42(6):661-65. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000600010>.
- 578
- 579 42. Kobayashi CCBA, Souza LKH, Fernandes OFL, Brito SCA, Silva AC, Sousa  
580 ED, et al. Characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated from urban  
581 environmental sources in Goiânia, Goiás State, Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo.  
582 2005;47(4):203-07. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652005000400005>.
- 583
- 584 43. Silva PR, Rabelo RAS, Terra APS, Teixeira DNS. Suscetibilidade a  
585 antifúngicos de variedades de *Cryptococcus neoformans* isoladas de pacientes em  
586 hospital universitário. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(2): 158-62.  
587 <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000200005>.
- 588
- 589 44. Alves SH, Boettcher CS, Oliveira DC, Tronco-Alves GR, Sgaria MA, Thadeu  
590 P, et al. *Sporothrix schenckii* associated with armadillo hunting in Southern Brazil:  
591 epidemiological and antifungal susceptibility profiles. Rev Soc Bras Med Trop.  
592 2010;43(5):523-25. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000500010>.
- 593
- 594 45. Flores-García A, Sánchez-Gutiérrez R, Velasco-Rodríguez R, Zambrano-  
595 Parra A, Ruiz-Bernés S, Estrada CP. Interleucina-12 exógena evita disminución de  
596 actividad de mieloperoxidasa de macrófagos en gérbiles con esporotricosis. Rev  
597 Cubana Invest Bioméd. 2014;33(1):52-60.
- 598
- 599 46. Morales LP, López MI, Cherta OQ, Rodríguez IR. Aislamiento microbiológico  
600 de *Sporothrix Schenckii* en un paciente inmunodeprimido. Presentación de un caso.  
601 Medisur. 2014;12(4):662-69.
- 602
- 603 47. Oliveira DC, Loreto ES, Mario DAN, Lopes PGM, Neves LV, Rocha MP, et al.  
604 *Sporothrix schenckii* complex: susceptibilities to combined antifungal agents and  
605 characterization of enzymatic profiles. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2015;57(4):289-  
606 94. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000400003>.
- 607
- 608 48. Rosa CMG. Detecção de *Aspergillus fumigatus* em hemoculturas [dissertação  
609 de mestrado]. Porto: Universidade do Porto; 2008.
- 610
- 611 49. Poester VR, Klafke GB, Cabana AL, Adornes AC, Filho RPS, Xavier MO.  
612 Isolamento e identificação de fungos do gênero *Aspergillus* spp. de água utilizada na  
613 reabilitação de pinguins-de-magalhães. Ciênc Anim Bras. 2015;16(4):567-73.  
614 <https://doi.org/10.1590/1089-6891v16i428509>.
- 615
- 616 50. Takahashi JP, Melhem MSC. Uso de fungicidas na agricultura e resistência a  
617 antifúngicos na clínica médica. Bol Inst Adolfo Lutz. 2014;24(1):40-1.
- 618
- 619 51. Alastruey-Izquierdo A, Melhem MSC, Bonfietti LX, Rodriguez-Tudela JL.  
620 Susceptibility test for fungi: clinical and laboratorial correlations in medical mycology.

<https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.149>

20

621 Rev Inst Med Trop S Paulo. 2015;57(19):57-64. <https://doi.org/10.1590/S0036->  
622 46652015000700011.

623

624 52. Pontes L. Vigilância de resistência frente a antifúngicos azólicos de isolados  
625 clínicos de *Aspergillus fumigatus* [dissertação de mestrado]. Campinas: Universidade  
626 Estadual de Campinas; 2018.

627

628 53. Braga VF. Determinação da prevalência das species, resistência a  
629 antifúngicos e perfil de virulência de *Aspergillus* spp. oriundos de amostras de  
630 origem clínica [dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto: Universidade de São  
631 Paulo; 2018.