



# Fungos dermatófitos e resistência a antifúngicos

## *Dermatophytes fungal and antifungal resistance*

Ellen Cristina de Andrade Silvestre  
Geisiany Maria de Queiroz-Fernandes

### **RESUMO**

Dermatofitose é uma denominação dada às micoses cutâneas causadas pelo dermatófitos, uma classificação de fungos filamentosos e queratinofílicos, capazes de degradar a queratina presente na pele, unha e cabelos. Trata-se de um problema de saúde pública que afeta de 20 a 25% da população mundial. As infecções causadas pelos dermatófitos atingem principalmente os países em desenvolvimento, de clima quente e úmido, fatores que favorecem a sua propagação. Os principais gêneros de dermatófitos são: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. Para o tratamento das dermatofitoses são utilizados os medicamentos antifúngicos e o uso irracional dessas drogas tem contribuído para o aumento da resistência frente aos dermatófitos. Assim, este estudo buscou analisar o perfil de resistência dos fungos causadores de dermatofitoses frente aos principais antifúngicos e evidenciar a importância do tratamento adequado. Realizou-se revisão de literatura científica com base nos bancos de dados Bireme, PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Science Research e ResearchGate, considerando artigos publicados

entre 2014 e 2019. Foram utilizados como descritores: *tinea*, dermatófitos, dermatofitoses, nacionais e internacionais. Foram encontrados 127 artigos, após a leitura dos títulos, resumos e textos, os artigos que não faziam referência ao tema escolhido foram excluídos. Os índices de resistência destes fungos aos antifúngicos comumente utilizados são cada vez maiores e medidas como evitar o uso indevido, sem orientação médica, a utilização de doses inadequadas e interromper o tratamento antes da cura, podem contribuir para a redução desses números. Além disso, ressalta-se a necessidade de estudos que possam contribuir para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas e para a orientação da importância do uso racional de antifúngicos.

**Descritores:** Dermatófitos, *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum canis*; *tineas*; *Trichophyton rubrum*.

### **ABSTRACT**

Dermatophytoses is a fungal infection responsible for cutaneous mycoses caused by dermatophytes, a clas-

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

<sup>2</sup> Faculdade São Leopoldo Mandic - Araras, Curso de Medicina. Araras, SP, Brasil. Av. Dona Renata, 71, 13600-001, Centro, Araras, SP, Brasil. Correspondência para: Queiroz-Fernandes GM. E-mail: <geisiany.fernandes@slmandicararas.edu.br>.

<sup>3</sup> University of Itaúna. Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna, Minas Gerais. CEP: 35680-142. Phone number: (37) 99959-0164 Correspondência para AG FRANCO. E-mail: < amandagfranco38@gmail.com >

### **Como citar este artigo / How to cite this article**

Silvestre ECA, Queiroz-Fernandes GM. Fungos dermatófitos e resistência a antifúngicos dermatophytes fungal and antifungal resistance. InterAm J Med Health 2021;4:e202101021.



sification of filamentous fungi and queratinofílicos, able to degrade keratin present in skin, nails and hair. This is a public health problem that affects 20 to 25% of the world's population. The infections caused by dermatophytes reach mainly developing countries, hot and humid climate, factors that promote your spread. The principal genera of dermatophytes are: *Trichophyton*, *Microsporum* and *Epidermophyton*. For the treatment of dermatophytoses antifungal medications are used and the irrational use of these drugs has contributed to the increase of the resistance against the dermatophytes. Thus, this study aimed to analyze the resistance profile of fungi causing dermatophytoses in the face of the main antifungals and to highlight the importance of adequate treatment. We performed a review of the scientific literature was conducted based on the databases Bireme, PubMed, Scielo, Google Scholar, Science Research and ResearchGate, considering articles published between 2014 and 2019. Were used as key words: tinea, dermatophytes, dermatophytoses, national and international. We found 127 articles, after reading the titles, abstracts and texts, articles that did not refer to the chosen theme were excluded. The resistance rates of these fungi to commonly used antifungals are increasing and measures such as avoiding misuse, without medical guidance, the use of inadequate doses and stopping treatment before cure, can contribute to the reduction of these numbers. In addition, we highlight the need for studies that can contribute to the development of new therapeutic options and to the orientation of the importance of rational use of antifungals.

**Keywords:** *Dermatophytes*, *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum canis*; *tineas*; *Trichophyton rubrum*.

## **INTRODUCTION**

Dermatófitos são fungos filamentosos e queratinofílicos capazes de degradar a queratina de tecidos como unhas, pele e pelo de humanos e animais, causando micoses cutâneas. Essas infecções representam um problema de saúde pública que afeta, sobretudo, países subdesenvolvidos, idosos e imunocomprometidos. As maiores incidências das infecções micóticas estão relacionadas às altas temperaturas e umidade, assim como à precariedade

socioeconômica, idade, contato com animais e más condições de higiene, que contribuem para o desenvolvimento dos fungos. As infecções causadas por dermatófitos são conhecidas como dermatofitoses ou *tineas*, recebendo diferentes denominações de acordo com a região anatômica afetada. Podem ser causadas por fungos pertencentes aos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* [1,2].

Os dermatófitos possuem um sistema enzimático com capacidade de metabolizar a queratina, usada como substrato para obtenção de nutrientes e energia. Sua transmissão ocorre através do contato direto ou indireto com humanos e animais infectados. Os sintomas variam de acordo o agente etiológico e com a resposta imune do hospedeiro, podendo se manifestar como manchas, bolhas, fissuras e escamas. As regiões mais afetadas são couro cabeludo, espaços interdigitais, regiões plantares do pé e unhas [1,3,4].

*Trichophyton rubrum* é responsável pela infecção mais comum que afeta a unha, também conhecida por onicomicose. *Microsporum canis* está relacionado às lesões de couro cabeludo e a transmissão ocorre principalmente pelo contato com gatos doentes. *Epidermophyton floccosum* pode ser encontrado nas infecções de região inguinal e interdígitos e a principal forma de contato com o fungo é durante o banho [5,6].

As infecções mais comumente causadas por estes grupos fúngicos são: *tinea pedis* (pés), *tinea cruris* (virilha), *tinea corporis* (tronco, ombros e braços), *tinea unguium* (unhas), *tinea barbae* (barba e pescoço) e *tinea capitis* (couro cabeludo) [7].

Segundo Pires et al. [1], o diagnóstico das dermatofitoses ocorre através da análise das manifestações clínicas e das características das lesões. Para confirmação diagnóstica são realizados exames específicos como, por exemplo, o exame micológico direto, através de microscopia óptica, seguida de cultura da amostra.

O tratamento adequado será determinado de acordo com o agente etiológico, local, extensão das lesões e farmacocinética dos antifúngicos. Trata-se de um tratamento lento, que, muitas vezes, envolve o uso tópico e oral de antifúngicos combinado com anti-inflamatórios, na tentativa de diminuir a manifestação da doença. Os fármacos mais utilizados no tratamento de dermatofitoses são cetoconazol, fluconazol e derivados de itraconazol [1,4].

Segundo Sharma et al. [8], o aumento da

resistência aos medicamentos está relacionado ao uso indevido de drogas, a utilização incorreta da dose adequada e a duração do tratamento.

Embora as dermatofitoses causem infecções limitadas à pele, unhas e pelos, a resistência antifúngica devido ao uso inadequado de fármacos pode levar a disseminação da resistência de outros agentes patológicos, causando infecções invasivas. O *Clinical Standards Laboratory Institute* (CLSI) desenvolveu métodos e testes utilizados para detectar a suscetibilidade antifúngica entre isolados clínicos. Entretanto, um dos maiores desafios dos laboratórios de diagnóstico está relacionado ao alto custo dos testes de suscetibilidade. Os parâmetros padrão são descritos pelo CLSI M-38 para testar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) de fungos filamentosos. Para os testes de suscetibilidade *in vitro* de fungos dermatófitos alguns fatores devem ser levados em consideração como tamanho do inóculo, tempo de incubação, temperatura, pH e o meio de cultura utilizado para a análise [9]. As dermatofitoses são consideradas um distúrbio dermatológico, ocupando o segundo lugar entre adultos e terceiro lugar entre crianças menores de 12 anos. Em 2001 foi realizado um estudo no Japão, onde constatou-se mais de 12 milhões de casos de dermatofitoses. No Brasil, os índices dessas infecções variam entre 18 a 23% dos casos de lesões cutâneas. Em uma pesquisa realizada no serviço de dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período entre 1998 e 2006, das 5.077 amostras coletadas 40% (2.033) foram positivas para dermatofitoses [10].

Nos países em desenvolvimento, como a Índia, o aumento de infecções causadas por dermatófitos tem sido motivo de preocupação para os dermatologistas. Esta situação deve-se a vários fatores, incluindo a interação complexa entre o hospedeiro, fungos, drogas e o ambiente. O clima quente e úmido, o uso indevido de corticosteroides e antibióticos de amplo espectro, aumento de indivíduos imunocomprometidos e a resistência aos antifúngicos são fatores que contribuem para o aumento indiscriminado dessas infecções [11].

As dermatofitoses não fazem parte das doenças de notificação compulsória no Brasil, para traçar o perfil epidemiológico da doença são utilizados como base as pesquisas com relatos epidemiológicos descritos na literatura, o que permite a elaboração de estudos que informem os dados de sua incidência, além da elaboração de estratégia em saúde pública para diminuir

esse tipo de infecção [12].

As dermatofitoses não fazem parte das doenças de notificação compulsória no Brasil, para traçar o perfil epidemiológico da doença são utilizados como base as pesquisas com relatos epidemiológicos descritos na literatura, o que permite a elaboração de estudos que informem os dados de sua incidência, além da elaboração de estratégia em saúde pública para diminuir esse tipo de infecção [12].

Considerando a importância clínica e epidemiológica dos dermatófitos, especialmente no Brasil, torna-se relevante evidenciar o perfil de resistência a antifúngicos, além das principais características e formas clínicas dos principais fungos causadores de dermatofitoses, auxiliando na prevenção e tratamento dessas infecções.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Realizou-se revisão de literatura científica em bases de dados científicas, para selecionar os trabalhos foram utilizados como critério de inserção artigos que pudessem contribuir com o tema relacionado aos fungos dermatófitos de importância clínica, a resistência aos antifúngicos disponíveis atualmente e aos motivos que contribuem para a seleção desses resistentes, foram utilizadas publicações nacionais e internacionais dos últimos 6 anos (2014 a 2019).

Para este estudo foi elaborada uma questão norteadora: "Qual o perfil de resistência dos dermatófitos frente aos principais antifúngicos utilizados atualmente?" Foram escolhidos artigos completos, originais e de revisão, publicados nas bases bibliográficas eletrônicas das plataformas Bireme, PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Science Research e ResearchGate.

Para composição da estratégia de busca foram utilizadas as palavras-chave: "*Trichophyton rubrum*", "*Microsporum canis*", "*Epidermophyton floccosum*", "*tinea corporis*", "*tinea cruris*", "*tinea pedis*", "*tinea capitis*", "*tinea barbae*", "*tinea unguium*", "dermatófitos", "dermatofitoses", "resistência antifúngica", "antifúngicos". As publicações que não estavam relacionadas ao estudo foram excluídas. Foram encontrados 127 artigos. Após a leitura dos títulos, resumos e textos, os artigos que não faziam referência ao tema escolhido foram excluídos. Foram inseridos neste estudo 34 artigos publicados nas bases Bireme, PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Science Research e ResearchGate.

### Importância clínica das dermatofitoses

Infecções causadas por dermatófitos estão entre as mais comumente observadas nos ambulatórios de dermatologia. Essas infecções são responsáveis por sofrimento significativo dos pacientes, causando danos sociais, emocionais e financeiros. São infecções predominantes em países subtropicais em desenvolvimento, onde o clima é quente e úmido, favorecendo a propagação da doença. As dermatofitoses afetam de 20% a 25% da população mundial, além de representar o maior grupo de patógenos responsável por micoses cutâneas [13,14].

No Brasil, as infecções causadas por dermatófitos afetam entre 18,2 a 23,2% da população. A maior incidência dessas infecções está localizada na região Amazônica, devido às altas temperaturas e umidade relativa, fatores que favorecem a proliferação e desenvolvimento desses fungos. O perfil epidemiológico das dermatofitoses no Brasil necessita de maior atenção e estudos, pois apesar de tratar-se de um problema de saúde pública, principalmente a região nordeste do país, possui poucos dados epidemiológicos [1,15].

Em estudo realizado por Gupta et al. [16] que teve como objetivo oferecer uma perspectiva mundial sobre uma das principais infecções causadas por dermatófitos, as onicomicoses, nos seguintes países: Canadá, Estados Unidos, Itália, Reino Unido, Israel, Índia e Brasil, estimou-se que nos países ocidentais, 80% a 90% dos casos de infecção ungueal, são causadas por dermatófitos, nos países do sul da Europa 40% a 68%, na Ásia e Oriente Médio 40% a 48%, na África, as principais infecções relacionadas as onicomicoses são causadas por leveduras, como por exemplo *Candida*. O grande número de imigrantes que partem da África Ocidental e Sudeste Asiático para a América do Norte faz com que aumente a prevalência de infecções fúngicas nesta região. Estima-se que a prevalência de onicomicose no mundo seja cerca de 5,5%, sendo que 50% dos casos estão relacionados às doenças ungueais. O risco dessas infecções aumenta com a idade, diabetes, problemas de circulação periférica, trauma frequente das unhas, contato com fungos patogênicos, baixa imunidade e falta de higiene dos pés.

As infecções causadas por dermatófitos podem causar a chamada dermatofitose profunda, que invade a derme subcutânea, tecidos e órgãos internos. Em estudo de caso considerado incomum, foi relatado

esse tipo de infecção em um camponês de 66 anos, imunocomprometido, na província de Anhui na China, que desenvolveu numerosos nódulos subcutâneos nas extremidades inferiores causados por uma infecção por *Trichophyton rubrum*. Ao exame físico o paciente revelou eritema, bolhas e coceira por todo o corpo. Pela ultrassonografia abdominal foi possível notar que o paciente estava com um pequeno cisto no fígado, além de vários nódulos de diferentes tamanhos no tecido mole subcutâneo [17].

Segundo Neetu et al. [18], as infecções causadas por dermatófitos acometem pacientes imunodeprimidos, como portadores de HIV, receptores de transplante de órgãos, pessoas que vivem em condições ambientais favoráveis e fazem uso de drogas supressivas, consomem frequentemente antibióticos e pacientes portadores de linfomas ou leucemias.

Um estudo realizado na cidade do Cairo, capital do Egito que teve como objetivo investigar a prevalência de dermatófitos em pacientes portadores de diabetes, câncer e doenças cardíacas, avaliou um total de 620 pacientes diagnosticados com diabetes, 280 com câncer e 210 portadores de doenças cardíacas em 4 hospitais diferentes, entre 2005 e 2006. Todos os pacientes passaram por algumas avaliações como entrevistas, exames clínicos e coletas laboratoriais. Entre os 620 pacientes com diabetes, a maioria era homem (66,1%), sendo que apresentaram 81 infecções por dermatófitos, dos quais 29 eram homens e 52 mulheres, a tinea pedis foi a infecção fúngica predominante, seguida da tinea corporis e tinea cruris, respectivamente. Entre os pacientes com câncer, 130 homens e 150 mulheres, 82 pacientes foram diagnosticados com tinea capitis e tinea cruris, sendo 44 homens e 38 mulheres. Entre os pacientes que sofriam de doenças cardíacas, 110 homens e 100 mulheres, 12 homens e 18 mulheres foram diagnosticados com tinea corporis e tinea cruris. De acordo com o estudo 13,10% dos pacientes diabéticos eram mais propensos a desenvolver algum tipo de infecção por fungos. A proporção de tinea capitis em pacientes com câncer pode estar relacionado ao uso de radiações ionizantes no tratamento do câncer, o que leva a queda de cabelo tornando a cutícula vulnerável e suscetível a penetração de fungos no folículo piloso. Esta investigação mostrou que o diabetes e o câncer ainda são fatores de risco para as doenças causadas por dermatófitos [19].

## **DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

O processo infeccioso inicia-se pela inoculação dos artrósporos dos fungos presentes no ambiente ou nas escamas da pele do hospedeiro, esta forma morfológica pode sobreviver meses sem contato com algum hospedeiro. Após duas horas de inoculação, os artrósporos aderem aos queratinócitos, onde as enzimas proteases, secretadas pelos dermatófitos exercem a sua função durante a penetração no tecido do hospedeiro, degradando a queratina que serve como nutriente. Depois de aderidos aos queratinócitos, os dermatófitos penetram no estrato córneo [13,20].

As manifestações clínicas podem variar dependendo do agente causal e da resposta imune do hospedeiro, podendo durar meses ou anos, sem apresentar sintomas ou apenas se manifestar como prurido. Para o diagnóstico de dermatofitose é realizado o exame micológico direto como a confirmação da infecção [1].

Para determinar a extensão e o agente causador da micose é necessário limpar com etanol 70% a área infectada, para remover qualquer tipo de sujeira ou contaminantes ambientais e, em seguida, fazer a raspagem da pele com a ajuda de bisturi esterilizado na área periférica da lesão. Quando a coleta for de pelos ou unha utiliza-se pinças ou lâminas esterilizadas para facilitar a coleta. Após a coleta a amostra deve ser recolhida em papel ou recipiente plástico estéril. Para o exame direto a amostra deve ser colocada em solução de hidróxido de potássio a 10% (KOH) por alguns minutos sobre uma lâmina de vidro e examinada sob microscópio para verificar a presença de hifas fúngicas e/ou artrósporos. Quando a amostra for positiva, realiza-se o isolamento do dermatófito em Ágar Dextrose Sabouraud (SDA), contendo clicoeximide e cloranfenicol, inibidores bacterianos e fúngicos. As placas devem ser incubadas a 28°C. As colônias crescem em um período de uma a quatro semanas, em seguida são analisadas quanto a sua morfologia, textura e pigmentação. A confirmação pode ser realizada através de exame denominado microcultivo, onde há o estímulo da formação de estruturas patognomônicas de propagação, que serão observadas ao microscópio óptico após coradas com azul de algodão (Lactofenol). A identificação é baseada em características como organização de hifas, microconídios e macroconídios [18,21].

*T. rubrum* macroscopicamente apresentam colônias de textura algodonosa, com tonalidade branca que, com o passar do tempo, pode tornar-se avermelhada. As características microscópicas são representadas por uma grande quantidade de macroconídios delicados, regulares e piriformes. *M. canis* apresentam macroscopicamente colônia de textura algodonosa, com tonalidade branca e reverso de coloração amarelo-limão, a microscopia da colônia apresenta grande quantidade de microconídios espessos, fusiformes, multiseptados, ásperos, alguns com ponta curva. *E. floccosum* tem como características macroscópicas colônias de textura algodonosa, com coloração amarelo-esverdeado ou castanho-amarelada no verso da colônia. Microscopicamente, caracteriza-se pela presença de macroconídios de parede fina e lisa, com dois a três septos agrupados em cachos e microconídios ausentes [5].

As infecções por dermatófitos são tratadas com uma variedade de antifúngicos tópicos e orais, de acordo com o agente etiológico, local e extensão das lesões e quando o tratamento é ineficaz, aplica-se a terapia combinada com antifúngicos tópicos e orais e anti-inflamatórios na tentativa de aumentar a taxa de cura [1].

Os antifúngicos tópicos mais utilizados para o tratamento da *tinea corporis* e *cruris* incluem terbinafina, butenafina, naftifina, clotrimazol, econazol, cetoconazol, miconazol, sulconazol e ciclopirox. Estas são causadas predominantemente por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *M. canis* [22].

A infecção conhecida por *tinea pedis* normalmente é adquirida por meio do contato com o organismo causador, ao andar descalço, principalmente em locais públicos, como vestuários e piscinas. Os principais agentes etiológicos são *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale* e *E. floccosum*. Medicamentos tópicos mais utilizados são os azóis, alilaminas, butenafina, ciclopirox, tolnaftato e amorolfina [21,23]. Vários medicamentos são utilizados no tratamento da *tinea capitis* e *barbae*, entre eles estão a terbinafina, griseofulvina, fluconazol e itraconazol. Os shampoos antifúngicos podem ser utilizados em combinação com o antifúngico oral [21,22]. Conhecida como onicomicose, a *tinea unguium* afeta as unhas, tratando-se de uma infecção fúngica com prevalência de 27% das micoses. Pode atingir a ponta da unha e se espalhar para a matriz dela, causado fraqueza da unha afetada, assim como a alteração do

seu formato, quebra e perda do brilho. As opções de tratamento incluem antifúngicos orais e tópicos, como terbinafina, itraconazol e fluconazol. O *T. rubrum* é o agente mais frequente nesta infecção, associado a *T. interdigitale*, *E. floccosum*, *T. violaceum*, *M. gypseum* e *T. tonsurans* [21,22].

### **Dermatófitos resistentes**

Devido ao uso irracional e a venda sem necessidade de receita médica de agentes antifúngicos, especialmente, para o tratamento de micoses cutâneas, a resistência antifúngica aumentou consideravelmente nos últimos anos. O termo resistência refere-se a não suscetibilidade de um fungo a um agente antifúngico em testes *in vitro*, onde as concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos fármacos excedem o limite de suscetibilidade do micro-organismo. A resistência clínica ocorre quando há persistência da infecção, onde algumas falhas podem ser atribuídas a um diagnóstico incorreto, imunossupressão ou dose e tempo insuficientes. A resistência *in vivo* está diretamente relacionada com o uso indevido de antifúngicos, pois nem sempre os pacientes conseguem completar o tratamento, o que contribui para seleção de cepas resistentes, dificultando a eliminação da infecção fúngica [18].

Khurana et al [24], acredita que a resistência a antifúngicos acontece pois existe uma falha clínica entre os teste realizados *in vivo*, em comparação aos teste *in vitro*. O sucesso terapêutico depende dos resultados em conjunto entre a imunidade do hospedeiro e a capacidade do medicamento em atingir o local da infecção. Os principais mecanismos bioquímicos, como: modificação das vias de entrega, metabolismo ou degradação do fármaco pelo patógeno, sequestro do fármaco em compartimentos celulares, alterações na interação entre droga e alvo, mutações e deleções gênicas no alvo molecular, super-expressão do alvo e aumento incidências de efluxo podem contribuir pra fenótipo de resistência a medicamentos. Apesar da variedade de medicamentos antifúngicos encontrados no mercado, eles possuem um número limitados de alvos celulares, a maioria atua na membrana plasmática, ácidos nucleicos e no processo de divisão celular. Os antifúngicos utilizados no tratamento das dermatofitoses atuam nas diversas etapas da síntese do ergosterol, um componente da membrana celular dos fungos, fundamental na ingestão de várias enzimas ligadas à membrana e principal alvo para a intervenção dos medicamentos. A quitina é uma

das enzimas essenciais para o crescimento e divisão das células dos dermatófitos. Os agentes antifúngicos azóis e são amplamente utilizados, os agentes classificados por imidazóis, como miconazol, econazol e cetoconazol são capazes de inibir a membrana celular, biossíntese lipídica e membranas ligadas a produção dessa enzima, já os imidazóis, como triazóis, fluconazol, itraconazol, voriconazol e luliconazol possuem um mecanismo de depleção de ergosterol, atuando na perda de elementos fundamentais e acúmulo de esterol precursores. O acúmulo dos precursores 14a-metilados e 24-metilenodiol-nosterol, resulta em alterações da membrana plasmática da estrutura e função dos fungos. Os medicamentos que possuem alilamina na composição causam o acúmulo de lanosterol, uma substância tóxica intermediária da via de biossíntese de ergosterol. O composto poleno se liga ao ergosterol causando a redução da membrana plasmática. A pirimidina inibe a síntese de DNA e RNA, levando a alterações na divisão celular e síntese proteica. A griseofulvin interfere na formação de microtúbulos alterando assim a divisão celular e crescimento. Através das alterações ambientais, os fungos respondem as diversos estímulos responsáveis por permitir o funcionamento dos mecanismos fisiológicos nas condições de estresse, desenvolvendo diferentes mecanismos para evitar a sua depuração [4,25,27].

Pesquisadores acreditam que a resistência de fungos frente às atuais drogas antimicrobianas utilizadas pode se tornar generalizada. A automedicação, o uso indiscriminado e abusivo de agentes antifúngicos contribuiu para a seleção de fungos resistentes principalmente aos azóis, mais utilizados clinicamente. A resposta clínica positiva não depende apenas da suscetibilidade do micro-organismo, mas também do sistema imunológico do hospedeiro, penetração e distribuição do fármaco e adesão do paciente ao tratamento [28,29].

Segundo Khatri et al. [30], os dermatófitos apresentam maior índice de resistência ao fluconazol, enquanto são mais sensíveis ao voriconazol, sendo o fluconazol o medicamento mais comumente utilizado, seguido do itraconazol. Esses autores observaram ainda que 97,5% dos dermatófitos isolados apresentaram resistência frente a fluconazol e não foi observada resistência frente aos fármacos clotrimazol e miconazol. Em testes realizados com o fármaco terbinafina todos os isolados de dermatófitos foram sensíveis.

Um estudo recente isolou pela primeira vez uma cepa de *T. rubrum* resistente a terbinafina de uma criança. O paciente era portador de ictiose congênita, doença genética que afeta principalmente a pele, o que pode ter contribuído para a suscetibilidade à infecção fúngica. Os tratamentos repetidos e sistêmicos com terbinafina, podem ter contribuído para a seleção dessa cepa resistente [31].

Diante da variedade de medicamentos encontrados na indústria farmacêutica, alguns antifúngicos como luliconazol e lanocanazol, são considerados os novos agentes antifúngicos imidazólicos com amplo espectro de ação frente a fungos de importância clínica, como as espécies dos gêneros *Candida*, *Malassezia*, *Aspergillus* e *Trichophyton* [28].

Em estudo realizado por Baghi et al. [28], foi avaliada a suscetibilidade in vitro de 100 isolados clínicos dos dermatófitos *T. interdigitale*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *E. floccosum* e *M. canis* a agentes antifúngicos lanocanazol e luliconazol, comparados com outros dez agentes fúngicos. As amostras foram analisadas de acordo com o documento CLSI M38-A2. Luliconazol e lanocanazol apresentaram atividade acentuada frente a todos os isolados de dermatófitos. A anidulafungina, caspofungina e o luliconazol apresentaram a melhor atividade, seguido respectivamente por tolnaftato, terbinafina, itraconazol, butenafina, econazol, lanocanazole, a griseofulvina, miconazole e fluconazol. Esse estudo concluiu que o luliconazol e lanocanazol apresentaram excelente atividade, embora a maioria dos dermatófitos isolados apresentassem baixa suscetibilidade à griseofulvina e muito baixa ao miconazol e fluconazol.

Brilhante et al. [29] avaliaram isolados capazes de formar biofilmes utilizando cepas de *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* e *M. gypseum* frente aos antifúngicos voriconazol, itraconazol e griseofulvina, sendo que os azóis apresentaram maior atividade inibitória.

Em um estudo realizado no Vietnã, 101 pacientes foram diagnosticados com sinais e sintomas de dermatofitoses. Todas as amostras coletadas foram submetidas ao exame direto com KOH a 10% e cultivadas em SDA para identificação dos fungos. Dos fungos identificados 90,3% eram da espécie *Trichophyton spp.*, 8% *Microsporium spp.* e 1,7% *Epidermophyton spp.* O teste de suscetibilidade antifúngica foi realizado com itraconazol, fluconazol, griseofulvina e cetoconazol. *Trichophyton spp.* apresentaram resistência em

92,9% dos testes realizados com fluconazol, 46,4% com griseofulvina, 5,4% com cetoconazol e 1,8% com itraconazol. *Microsporium spp.* não apresentaram resistência ao itraconazol e apresentaram resistência ao fluconazol e griseofulvina em 100% das amostras analisadas e 20% com cetoconazol. *Epidermophyton spp.* apresentaram resistência a todos os medicamentos avaliados. Neste estudo concluiu-se que o itraconazol era a melhor opção a ser utilizada no tratamento de dermatofitoses [33].

Segundo Sultana e Wahiduzzaman [34], é possível observar, a diminuição da eficácia dos medicamentos antifúngicos no tratamento das *tineas*. Em seu estudo foram 194 pacientes do submedito a testes utilizando doses únicas do medicamentos terbinafina, fluconazol, itraconazol e griseofulvina por seis semanas. A infecção mais comum foi a *tinea corporis*, afetando 51,03 % dos pacientes e a menos comum a *tinea barbae* com 2,06% dos casos. Esse estudo revelou que 89 pacientes receberam doses de terbinafina, sendo que em 20,22% dos casos a infecção se mostrou resistente ao medicamento. Entre os pacientes que receberam fluconazol, 33,96% foram resistentes, entre os que receberam itraconazol 76,47% e griseofulvina 25,71%. Em pacientes que possuíam diabetes mellitus, a resposta ao tratamento com antifúngicos foi lenta, e cerca de 69% dos pacientes não apresentaram melhora clínica.

Singh et al. [35] realizaram um estudo na Índia com 804 pacientes de onde 44 cepas (41 cepas de *T. mentagrophytes* e 3 cepas de *T. rubrum*) foram submetidas a testes de sensibilidade. Foram comparadas as concentrações inibitórias mínimas de itraconazol, cetoconazol, voriconazol, anfotericina B, terbinafina e griseofulvina. A maioria das cepas de *T. mentagrophytes* apresentaram resistência frente a terbinafina (65,9%) e griseofulvina (48,8). E 26,8% das cepas de *T. mentagrophytes* e 33,3% das cepas de *T. rubrum* apresentaram resistência ao fluconazol. Todas as cepas de *T. rubrum* foram sensíveis ao itraconazol, mas 17,1% das cepas de *T. mentagrophytes* foram resistentes. Todas as cepas de *T. rubrum* foram sensíveis ao voriconazol, porém 14,6% das cepas de *T. mentagrophytes* foram resistentes. Além disso, 14,6% das cepas de *T. mentagrophytes* apresentaram resistência ao cetoconazol, enquanto todas as cepas de *T. rubrum* foram sensíveis. Os autores concluíram que os dermatófitos foram mais suscetíveis ao cetoconazol e ao voriconazol, seguidos por itraconazol, anfotericina B, fluconazol e griseofulvina.

Em estudo realizado por Pires et al. [1] a principal forma clínica de dermatofitose observada foi a *tinea unguium* (38,6%), seguida da *tinea corporis* (24,1%), *tinea capitis* (22,1%) e *tinea pedis* (15,2%). No tratamento, houve predomínio da terapia combinada utilizando um agente antifúngico tópico e um sistêmico (62,8%), em 33,1% dos pacientes o tratamento utilizado foi fluconazol e 49% ciclopirox olamine, considerado, pelos autores, o agente mais eficaz frente aos dermatófitos. O ciclopirox olamine, citado no estudo de Pires et al.1, é um derivado hidroxipiridona, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em junho de 2004. Possui algumas diferenças quanto a estrutura e mecanismo de ação, quando comparado aos demais antifúngicos encontrados no mercado. O ciclopirox olamine possui uma ampla atividade antimicótica, inibindo quase todos os dermatófitos de importância clínica e leveduras, como *Candida glabrata* e *Candida krusei*, resistentes aos principais azóis. Esse medicamento ainda apresentou boa atividade como anti-inflamatório em estudo in vivo, tornando-se superior à maioria dos antifúngicos tópicos[36].

As espécies *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* spp são consideradas as principais causadoras de dermatofitoses em todo o mundo. A maioria dos métodos utilizados atualmente para a identificação dos fungos são considerados demorados e complexos. O estudo realizado por Intra et al.37 teve como objetivo estabelecer um protocolo para testar a suscetibilidade de dermatófitos isolados de amostras clínicas frente a cinco antifúngicos usando os métodos Epsilometer (E-test) e disco de difusão. A identificação do dermatófito seguido do teste de sensibilidade a droga antifúngica tem como finalidade auxiliar o médico a escolher o tratamento adequado para o paciente. O E-test foi utilizado em placas com ágar Müller Hinton para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) de fluconazol, itraconazol, voriconazol e anfotericina B, além do teste de disco-difusão para determinar a CIM de terbinafina. Foram utilizadas 10 amostras de *T. rubrum* e 50 de *T. mentagrophytes* spp, após 96 horas de crescimento das colônias foram iniciados os testes. A terbinafina foi o agente que apresentou maior diâmetro de inibição, seguido do voriconazol, itraconazol e anfotericina B, com CIM variando de 0,032 a 0,38 µg/mL; 0,006 a 0,125 µg/mL e de 0,5 a 1,5 µg/mL, respectivamente. Todos os isolados clínicos analisados foram resistentes ao fluconazol. Segundo os autores, o E-test e o teste de disco-difusão

apresentaram resultados confiáveis para determinar a sensibilidade dos dermatófitos, podendo ser adequados a rotina laboratorial.

Rónavári et al. [38] utilizaram nanotecnologia como fonte biológica para produzir estruturas nanométricas com propriedades antimicrobianas. Foram geradas nanopartículas de prata (AgNPs) e nanopartículas de ouro (AuNPs) por síntese biológica, o extrato livre de *Phaffia rhodozyma* foi utilizado na preparação das nanopartículas por produz a astaxantina que possui propriedades antioxidante, promovendo a formação de nanopartículas metálicas. As nanopartículas de AgNPs e AuNPs foram submetidas a análises complexas como microscopia eletrônica de transmissão (MET). Os agentes etiológicos analisados foram: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton tonsurans*. As AgNPs foram eficazes frente a todas as espécies de fungos, exceto *C. tropicalis*, inibindo o crescimento de várias espécies de *Candida* e *C. neoformans*, apresentando importante resultado frente aos dermatófitos avaliados. Apenas *C. neoformans* foi sensível a AuNPs, as outras espécies apresentaram resistência contra essa nanopartícula. A citotoxicidade das AgNPs e AuNPs foi analisada, não apresentando toxicidade, sendo biocompatíveis com queratinócitos humanos.

## **CONCLUSÃO**

As infecções causadas por dermatófitos são mais comuns em países em desenvolvimento, devido aos hábitos de higiene inadequados, contato com animais e condições climáticas favoráveis para a proliferação da doença. As dermatofitoses afetam principalmente a pele, cabelos e unhas dos seres humanos e técnicas microbiológicas são o padrão ouro de diagnóstico. O tratamento envolve o uso de drogas antifúngicas, geralmente é um processo longo e oneroso.

Alguns antifúngicos podem também apresentar efeitos adversos, como hepatotoxicidade ou interações medicamentosas. Além disso, os índices de resistência destes fungos aos antifúngicos comumente utilizados são cada vez maiores. Algumas medidas são essenciais para a redução desses como: evitar o uso indevido sem orientação médica, a utilização de doses inadequadas e interromper o tratamento antes da cura.



É evidente a necessidade de estudos voltados para a análise dos mecanismos celulares e moleculares desses fungos e para a escolha adequada de antifúngicos no tratamento das infecções, além do desenvolvimento de testes de suscetibilidade com maior agilidade, para limitar a seleção de cepas resistentes às drogas antifúngicas, especialmente no ambiente hospitalar.

Acredita-se que a melhor forma de reduzir os índices relacionados às infecções causadas por dermatófitos e à seleção de isolados resistentes seja orientar a população sobre medidas preventivas a serem seguidas em conjunto com o correto tratamento antifúngico, evitando assim a reinfecção ou falha terapêutica.

## **REFERÊNCIAS**

1. Pires CAA, da Cruz NFS, Lobato AM, de Sousa PO, Carneiro FRO, Mendes AMD. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(2):259–64. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142569>
2. Abd Elmegeed ASM, Ouf SA, Moussa TAA, Eltahlawi SMR. Dermatophytes and other associated fungi in patients attending to some hospitals in Egypt. *Braz J Microbiol*. 2015;46(3):799–805. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838246320140615>
3. Ramos RR, Kozusny-Andreani DI, Fernandes AU, Baptista M da S. Photodynamic action of protoporphyrin IX derivatives on *Trichophyton rubrum*. *An Bras Dermatol*. 2016;91(2):135–40. <http://dx.doi.org/10.1590/abd106-4841.20163643>
4. Peres NTDA, Maranhão FCA, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatophytes: host-pathogen interaction and antifungal resistance. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):657–67. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000500009>
5. Sidrim JJC, Moreira JLB. Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
6. Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mykologie - ein update. Teil 1: Dermatomykosen: Erreger, epidemiologie und pathogenese. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2014;12(3):188–212. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12245>
7. Ndako J, Osemwegie O, Spencer T, Olapade B, Yunusa G, Banda J. Prevalence of Dermatophytes and other associated Fungi among school children. *Glob Adv Res J Med Med Sci*. 2012;1(3):49–56.
8. Sharma R, Adhikari L, Sharma RL. Increased resistance to anti-fungal agents by dermatophytes isolated from sikkim , a Himalayan state of India. *Int J Sci Res*. 2018;(4):49-52.
9. Sabtharishi V, Katragadda R, Ravinder T. A study on the antifungal susceptibility pattern of dermatophytes isolated in a tertiary care hospital. *Int J of Bioassays* 2017;5379–82. <http://dx.doi.org/10.21746/ijbio.2017.05.003>.
10. Lana DFL, Batista BG, Alves SH, Fuentefria AM. Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento. *Clin Biomed Res*. 2016;36(4):230–41. <http://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.68880>.
11. Bangia R, Sharma G, Dogra S, Katare OP. Nanotechnological interventions in dermatophytosis: from oral to topical, a fresh perspective. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16(4):377–396. <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2019.1593962>
12. Ferro LO, Freitas LWS, Ribeiro TKO, Araujo MAS. *Trichophyton rubrum* como principal agente etiológico de dermatofitoses em um laboratório de Maceió -AL. *Braz J Hea Ver*. 2020;3(5):13198-13207.
13. Rouzard C, Hay R, Chosidow O, Dupin N, Puel A, Lortholary O, et al. Severe Dermatophytosis and Acquired or Innate Immunodeficiency: a review. *J Fungi*. 2015;2(1):4. <http://dx.doi.org/10.3390/jof2010004>
14. Dogra S, Uprety S. The menace of chronic and recurrent dermatophytosis in India: Is the problem deeper than we perceive? *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(2):73–6. <http://dx.doi.org/10.4103/2229-5178.178100>
15. Gomes BS, Marsden A, Filho L, Pernambuco UF De. Etiologia das dermatofitoses diagnosticadas em pacientes atendidos no Laboratório de Micologia Médica no Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco. 2018;50(1):33–7.

16. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Piraccini BM, Takwale A, Shemer A, et al. Global perspectives for the management of onychomycosis. *Int J Dermatol*. 2018;58:1118-1129. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.14346>
17. Dai Y, Xia X, Shen H. Multiple abscesses in the lower extremities caused by *Trichophyton rubrum*. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):271. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-3897-3>
18. Neetu J, Mukesh S, Meenakshi S, V. NS. Spectrum of dermatophytoses in Jaipur, India. *African J Microbiol Res*. 2014;8(3):237-43.
19. Abd Elmegeed AS, Ouf SA, Moussa TA, Eltahlawi SM. Dermatophytes and other associated fungi in patients attending to some hospitals in Egypt. *Braz J Microbiol*. 2015 Jul 1;46(3):799-805. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838246320140615>
20. Pihet M, Le Y. Reappraisal of Conventional Diagnosis for Dermatophytes. *Mycopathologia*. 2016;182(1-2):169-180. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-016-0071-y>
21. Bhatia VK, Sharma PC. Epidemiological studies on Dermatophytosis in human patients in Himachal Pradesh, India. *Springerplus*. 2014;3:134. <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-3-134>
22. Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. *Mycopathologia*. 2016;182(1-2):127-141. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-016-0045-0>
23. Goldstein AO, Goldstein BG. Infecções por dermatófitos (tinha) [citado 2019 Abr 14]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/dermatophyte-tinea-infections>
24. Khurana A, Sardana K, Chowdhary A. Antifungal resistance in dermatophytes: Recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genet Biol*. 2019;132(May):103255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fgb.2019.103255>
25. Kumar P, Latka C, Taneja B. Current Antifungal Therapy and Drug Resistance Mechanisms in Dermatophytes. 2017. 371-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fgb.2019.103255>
26. Martinez-rossi NM, Bitencourt TA, Peres NTA, Lang EAS, et al. Dermatophyte Resistance to Antifungal Drugs : Mechanisms and Prospectus. *Front. Microbiol*. 2018;9(May):1-18. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.01108>
27. Ghannoum M. Azole resistance in dermatophytes: Prevalence and mechanism of action. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106(1):79-86. <http://dx.doi.org/10.7547/14-109>
28. Baghi N, Shokohi T, Badali H, Makimura K, Rezaei-matehkolaei A, Abdollahi M, et al. In vitro activity of new azoles luliconazole and Itraconazole compared with ten other antifungal drugs against clinical dermatophyte isolates. *Med Mycol*. 2016;54(7):757-63. <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myw016>
29. Brilhante RSN, Correia EEM, Guedes GM de M, Oliveira JS, Castelo-Branco DSCM, Cordeiro R de A, et al. In vitro activity of azole derivatives and griseofulvin against planktonic and biofilm growth of clinical isolates of dermatophytes. *Mycoses*. 2018;61(7):449-54. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12763>
30. Khatri PK, Kachhawa D, Maurya V, Meena S, et al. Antifungal Resistance Pattern among Dermatophytes in Western Rajasthan. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2017;6(7):499-509. <http://dx.doi.org/10.20546/ijcmas.2016.501.060>
31. Schøsler L, Andersen LK, Arendrup MC, Sommerlund M. Recurrent terbinafine resistant *Trichophyton rubrum* infection in a child with congenital ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):259-60. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13411>
32. Baghi N, Shokohi T, Badali H, Makimura K, Rezaei-Matehkolaei A, Abdollahi M, et al. In vitro activity of new azoles luliconazole and Itraconazole compared with ten other antifungal drugs against clinical dermatophyte isolates. *Med Mycol*. 2016;54(7):757-63. <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myw016>
33. Van TC, Ngoc K, Van TN, Hau KT, Gandolfi M, Francesca S, et al. Antifungal susceptibility of dermatophytes isolated from cutaneous fungal infections: the Vietnamese Experience. 2019;7(2):247-9. <http://dx.doi.org/10.3889/>

oamjms.2019.062

34. Sultana R, Wahiduzzaman M. Emerging threat in antifungal resistance on superficial dermatophyte infection. *Bangladesh Med J Khulna*. 2019;51(1-2):21-4. <http://dx.doi.org/10.3329/bmj.k.v51i1-2.40469>

35. Singh SK, Patwa DK, Tilak R, Das A, Singh TB. In vitro susceptibility of dermatophytes to oral antifungal drugs and amphotericin B in Uttar Pradesh, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019 Jul-Aug;85(4):388-392. [http://dx.doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL\\_319\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_319_18)

36. Sonthalia S, Agrawal M, Sehgal VN. Topical Ciclopirox Olamine 1%: Revisiting a Unique Antifungal. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(4):481-485. [http://dx.doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_29\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_29_19)

37. Intra J, Sarto C, Mazzola S, Fania C, Tiberti N, Brambilla P. In Vitro Activity of Antifungal Drugs Against *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* spp. by E-Test Method and Non-supplemented Mueller-Hinton Agar Plates. *Mycopathologia*. 2019 Aug;184(4):517-523. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-019-00360-9>

38. Rónavári A, Igaz N, Gopisetty MK, Szerencsés B, Kovács D, Papp C, Vágvölgyi C, Boros IM, Kónya Z, Kiricsi M, Pfeiffer I. Biosynthesized silver and gold nanoparticles are potent antimycotics against opportunistic pathogenic yeasts and dermatophytes. *Int J Nanomedicine*. 2018 Feb 1;13:695-703. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S152010>