

Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol

General traits of action, treatment and fungal resistance to fluconazol

INALDO DOMINGOS DOS SANTOS JR.*
IZAMARA ARAÚJO MORAIS SOUZA*
RENATA GOMES BORGES*
LUCIANA B. S. DE SOUZA*
WILLMA J. DE SANTANA**
HENRIQUE DOUGLAS M. COUTINHO***

RESUMO

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi destacar o modo e espectro de ação, as características do tratamento e os mecanismos pelos quais os fungos podem apresentar resistência ao fluconazol, de modo a fornecer aos profissionais de saúde um material útil para a prevenção da disseminação desta resistência.

Método: Foi realizada uma revisão na literatura especializada dos bancos de dados internacionais SCIELO, LILACS e HIGHWIRE.

Resultados: O fluconazol é um composto bitriazólico sintético, usado em larga escala de forma isolada ou em combinação com outras drogas no tratamento de doenças causadas por fungos. Tem amplo espectro de ação, incluindo espécies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides*.

Conclusões: O uso indiscriminado desta droga, principalmente em pacientes imunocomprometidos, vem apresentando sinais negativos no tratamento das doenças fúngicas, pois vem cada vez mais selecionando cepas resistentes que torna-se mais difícil o combate destas novas gerações de fungos, necessitando no futuro de um antifúngico mais potente.

UNITERMOS: FLUCONAZOL; RESISTÊNCIA FÚNGICA A DROGAS; ANTIMICÓTICOS.

ABSTRACT

Objectives: The main of this work was to show the way and action specter, the characteristics of the treatment and mechanisms of resistance of fungi to fluconazol, making possible to the health workers the use of this paper in the prevention of the dissemination of this resistance.

Method: A revision in the specialized literature of the international data bases SCIELO, LILACS and HIGHWIRE was carried through.

Results: The fluconazole is a composed synthetic bitriazolic, used in wide scale in an isolated way or in combination with other drugs in the treatment of diseases caused by fungus. It has wide action spectrum, including species of *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* and *Paracoccidioidis*.

Conclusions: The indiscriminate use of this drug, mainly in immunosupressed patients, it is presenting negative signs in the treatment of the fungal diseases now, because it is selecting resistant stumps more and more resistents becoming more difficult the combat of these new generations of fungus, needing in the future of a more potent antifungal.

KEY WORDS: FLUCONAZOLE; DRUG RESISTANCE, FUNGAL; ANTIFUNGAL, AGENTS.

* Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - FMJ.

** Universidade Regional do Cariri - URCA.

*** Universidade Federal da Paraíba - UFPB.

INTRODUÇÃO

O fluconazol é um medicamento antifúngico, utilizado por via oral no tratamento de micoses sistêmicas tendo como tempo médio no sangue, 30 horas com dose hora de 400 mg ao dia. Efeitos colaterais presentes em alguns pacientes são náuseas, dor abdominal, vômitos, diarreia, cefaléia e, raramente hepatotoxicidade, dermatite esfoliativa, anafilaxia, plaquetopenia e leucopenia⁽¹⁾.

Esta droga é um composto bitriazólico sintético, com mecanismo de ação semelhante ao itraconazol. Tem amplo espectro de ação, incluindo espécies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides*. É ativo contra *Candida albicans*, mas cepas de *Candida krusei* e *Candida glabrata* são menos sensíveis. Não tem ação boa contra *Aspergillus* e nos fungos causadores da mucormicose⁽²⁾.

É disponível para uso oral e parenteral. A via oral é reservada para os casos mais leves e para terapêutica de manutenção a longo prazo. Após a administração de 50 mg por via oral, níveis séricos de 1,0 mg/l são obtidos após 2 horas. A administração com os alimentos não prejudica a sua absorção. Uma característica importante do fluconazol é sua boa penetração no sistema nervoso central. Níveis da droga no líquido cefalorraquidiano representam 50 a 90% da concentração sérica concomitante. Cerca de 80% da dose administrada é eliminada de forma ativa pelos rins e sua vida média no soro é prolongada na vigência de insuficiência renal, o que obriga a ajustes posológicos nestas circunstâncias. Ao contrário dos outros antifúngicos do grupo, o fluconazol não é metabolizado pelo organismo do homem, mas é excretado sem alteração na urina⁽³⁾.

A dose recomendada para o tratamento de infecções graves em adultos com função renal normal é de 200 a 400 mg/d. A duração do tratamento vai depender da natureza e da gravidade do processo. No tratamento da criptococose, cerca de 6 a 8 semanas são necessárias para a cura da infecção⁽²⁾.

Pacientes com insuficiência renal podem receber a dose usual nas primeiras 48 horas. Transcorrido esse período, administrações a cada 48 a 72 horas são indicadas de acordo com a gravidade do acometimento da função renal. Pacientes em diálise requerem suplementação da dose após o procedimento⁽²⁾.

FLUCONAZOL

O fluconazol é o composto triazólico mais conhecido, é uma alternativa terapêutica habitual no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas específicas. Este composto tem uma alta biodisponibilidade logo após a sua administração oral, alcançando concentrações plasmáticas maior ou igual a 80% das obtidas em comparação a uma dose endovenosa. Apresenta uma farmacocinética linear, permitindo maiores concentrações plasmáticas quando se incrementa a dose aplicada devido a sua alta biodisponibilidade, a maior parte dos pacientes podem ser tratados por via oral⁽¹⁾.

Fluconazol é um antifúngico triazol bem tolerado e um agente seguro que tem boa atividade clínica contra *Cryptococcus neoformans* e a maioria de *Candida* spp. isolada. O uso aumentado desta droga deu origem ao desenvolvimento de resistência a *Candida* spp., principalmente *C. glabrata* e *C. krusei* isoladas. Um teste de simples difusão de disco foi desenvolvido para testar a suscetibilidade de *Candida* spp. isolada contra fluconazol⁽³⁾.

As limitações mais importantes do fluconazol estão referidas a sua falta de atividade contra fungos filamentosos, e a resistência natural de algumas leveduras contra este composto (*C. krusei*), a resistência adquirida em certas espécies de *Candida* ou *C. neoformans*, e os ajustes de doses necessárias em pacientes com deficiência renal e as interações com outros medicamentos⁽¹⁾.

Devido o fluconazol ser o única substância triazólica que se é excreta quase que totalmente pelo rim, as doses devem ser ajustadas em pacientes com deficiência renal. A biodisponibilidade do fluconazol não altera ao ser administrado mediante cateteres gástricos ou enterais em pacientes em cirurgia gastrointestinal⁽¹⁾.

O uso de maiores doses de fluconazol (800 mg/dia) junto a anfotericina B deoxicolato não tem sido demonstrado uma maior porcentagem de respostas existentes ou uma diminuição da mortalidade no manejo de pacientes com candidemia não associada a neutropenia, que as obtidas em estudos prévios com fluconazol a doses menores (400 mg diários)⁽¹⁾.

Fluconazol também se tornou no medicamento eleito na quimioprofilaxia secundária de pacientes recuperados de um evento de meningite criptocócica. Uma dose diária de 200 mg permite o controle sobre o risco de recaída em mais

de 90% dos pacientes, sendo este valor superior a conseguida com uma dose semanal de anfotericina B (18%) e com uma menor taxa de efeitos adversos. Também tem sido utilizado exaustivamente no manejo de alguns pacientes com endocardites por *Candida* associada a válvula protésica quando se tem contra indicado a cirurgia e o uso de anfotericina B está associado a deficiência renal⁽⁴⁾.

Não podendo também ser utilizado quando se suspeita ou se há comprovado a existência de uma infecção invasora por fungos filamentosos (por exemplo episódios de neutropenia e febre) ou leveduras com resistência natural ou adquirida ao fluconazol⁽¹⁾.

Em nossa série, tivemos 4% *C. albicans* isolados DDS/resistente considerado o fluconazol. A maioria destas cepas isoladas foram obtidas da cavidade oral de pacientes HIV-infectados/AIDS, infecções invasivas devido a resistência ao fluconazol. *C. albicans* isolada ainda é considerado um fenômeno raro. A maioria das cepas de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* testadas eram muito suscetíveis a fluconazol. Nossos dados indicam que o fluconazol tem boa atividade *in vitro* contra a maioria das cepas de *Candida* spp. habitualmente isoladas em hospitais de cuidados terciários⁽³⁾.

O uso clínico do fluconazol em tais instituições públicas brasileiras esteve limitado devido a considerações de custo. É preciso cuidadosa vigilância periódica capazes de identificar mudanças potenciais no padrão de suscetibilidade de fungos ao fluconazol, com o uso aumentado de fluconazol no Brasil⁽³⁾.

Mecanismo de ação

Estes compostos atuam mediante a inibição da enzima lanosterol 14- α demetilasa no complexo citocromo P-450 dos fungos. O resultado é a inibição da conversão de lanosterol em ergosterol, com a depleção conseguinte de ergosterol, acumulação de precursores e perda da integridade da membrana fúngica⁽¹⁾.

Os compostos imidazólicos e triazólicos, inibem o metabolismo de outros compostos devido sua interferência em diferentes isoenzimas do complexo citocromo P-450 do ser humana. O resultado é um potencial aumentado dos níveis plasmáticos de outros fármacos facilitando a aparição de efeitos adversos^(3,5).

As isoenzimas de maior importância no metabolismo de diferentes fármacos são as CYP1A2

(15% da atividade hepática), CYP2C9, CYP2C19 (que explicam os 20% da atividade hepática) e CYP3A4, sendo esta última a isoenzima mais abundante e que explica os 30% da atividade no fígado. O fluconazol inibe preferencialmente os fármacos metabolizados pelas isoenzimas do tipo CYP2C (por exemplo fenitoína) e, só em altas doses, para os compostos metabolizados pela isoenzima do tipo CYP3 (por exemplo CYP3A4)⁽¹⁾.

Candida spp.

A incidência de infecções fúngicas da corrente sanguínea causadas por espécies de *Candida* tem aumentado principalmente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. Estas infecções estão associadas a considerável mortalidade atribuída, de 30% a 40%. Foi feita uma meta-análise com dados prospectivos, comparando o fluconazol e a anfotericina B no tratamento de 826 episódios de candidemia em adultos. Chegando a conclusão que pela menor toxicidade e do custo menor do que os preparados lipossomiais, a melhor terapêutica na terapia empírica das infecções fúngicas da corrente sanguínea são os agentes azólicos sendo administrados com cautela, em virtude da crescente resistência de *Candida não-albicans* aos agentes azólicos⁽⁶⁾.

A insuficiência renal aguda e uso de medicamentos imunossupressores estão freqüentemente associados à candidúria. Predominam como condições subjacentes as doenças crônico-degenerativas, salientando-se a importante associação de diabetes *mellitus*, doenças crônicas e degenerativas, senilidade, prematuridade, neoplasias e alterações do trato urinário representam condições freqüentemente associadas à candidúria⁽⁷⁾.

No Brasil, 145 episódios de fungemia por *C. albicans* e espécies *não-albicans* foram detectadas em período de 22 meses em seis hospitais de assistência médica de nível terciário. Quanto à infecção urinária por *Candida*, sua existência vem sendo revelada por relatos de casos isolados e por estudos recentes que focalizaram condições predisponentes específicas⁽⁷⁾.

Candidíases da Orofaringe é a infecção oportunista mais comum observada em pacientes com HIV, acontecendo em 80 a 95% destes pacientes, quando a contagem dos linfócitos T-CD4 estão abaixo de 200 cel/mm³⁽⁵⁾.

Assim, no Brasil, o sorotipo A de *C. albicans* apresenta-se em freqüência alta, particularmente em pacientes com AIDS e HIV-infectados. Em

contraste, em alguns estudos executados na Europa e o EUA, autores sugeriram que o sorotipo B de *C. albicans* parece ser mais prevalente⁽⁵⁾.

Em todas as condições subjacentes mencionadas, a infecção por *Candida* spp. é favorecida por um sistema imunológico menos atuante e ou por mudanças no trato urinário, incluindo anomalias anatômicas, redução do fluxo e alterações na composição da urina. Sendo geralmente assintomática, a infecção urinária por *Candida* deve ser cogitada quando a microscopia do sedimento da urina mostrar leveduras⁽⁷⁾.

Um caso de um paciente lactente, neutropênico, com febre prolongada apenas do esquema terapêutico antibacteriano; essa condição já deve servir de alerta para a possibilidade de em 20% dos casos estar acontecendo uma infecção fúngica; e de fato estava, o que foi confirmado pela candidúria e após uma candidemia evidenciada pela hemocultura positiva para *Candida*, que tipada revelou não ser *albicans*; para um neutropênico, a conduta já deveria ter sido tomada pela persistência da febre após 96 horas da introdução de vancomicina; estaria indicada empiricamente o uso da anfotericina B, associada ou não ao fluconazol, até identificação dos eventuais testes de sensibilidade; a introdução precoce de terapêutica antifúngica eficaz é crítica para a evolução do neutropênico; de outra parte, é absolutamente necessário o apoio do laboratório na identificação das *Candidas* mais freqüentemente identificadas na região. Dessa forma, alguns autores recomendam que nos casos graves ou em pacientes neutropênicos, em regiões de maior freqüência de identificação de *Candidas* não sensíveis à anfotericina ou azóis, como o fluconazol, quando não houver o apoio laboratorial adequado, que se use a associação da anfotericina B com fluconazol⁽⁸⁾.

Aspergillus é o segundo, *Candida* é o primeiro, na freqüência de micoses oportunistas entre pacientes imunocomprometidos. Esta condição é mais freqüente em pacientes com leucemia, neoplasma linfocítico, pacientes que fazem uso a longo prazo de esteróides e de drogas imunossupressoras, antibióticos de grande espectro, e quimioterapia⁽⁹⁾.

Obtiveram diferenças estatísticas significativas na susceptibilidade para as cepas ensaiadas ao itraconazol e fluconazol, mostrando uma maior resistência para estes agentes as cepas correspondentes para as espécies distintas de *C. não-albicans*, especialmente *C. torulopsis*⁽¹⁰⁾.

Este é predominantemente um fungo antropofílico distribuído no sudeste e sudoeste da Ásia e nordeste da Índia. No Brasil, foi apresentado o primeiro caso de dermatofitose causado por *Trichophyton raubitschekii* em um paciente com *Tinea corporis* no Estado de São Paulo, também ocorrendo no Rio de Janeiro, onde foram identificadas 4 cepas deste fungo isoladas de lesões de *Tinea corporis*⁽¹¹⁾.

Cryptococcus neoformans

Criptococose é uma infecção fúngica causada por duas variedades de *Cryptococcus neoformans*, com cinco sorotipos. Nós consideramos tradicionalmente as variedades de *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. (sorotipos A, D e DC) e *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C), o *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii* apresenta cepas de sorotipo A. Lacaz et al. (2002), observaram que 40 de 58 cepas sorotipadas (70%) era sorotipo A, 10 (17%) sorotipo B, 5 (8%) sorotipo D, 2 (3%) sorotipo C, e 1 (2%) sorotipo AD. *C. neoformans* var. *neoformans* sorotipo A predomina no Brasil, seguido pela *gattii*, sorotipo B com mais baixa freqüência⁽¹²⁾.

Cryptococcus neoformans é um basidiomiceto, que se apresenta na forma tecidual como levedura encapsulada, corresponde a duas variedades fúngicas, com quatro sorotipos: var. *neoformans* (sorotipos A e D) e var. *gattii* (sorotipos B e C). É fungo ubíquo, que vive como sapróbio no meio ambiente: em solos contaminados com fezes de pombos (var. *neoformans*) e junto a eucaliptos (var. *gattii*), aquela de distribuição universal, esta restrita a zonas de clima tropical e subtropical. A infecção criptococócica mais freqüentemente ocorre em pacientes imunodeprimidos (var. *neoformans*, fungo oportunista), mas pode ocorrer no hospedeiro normal (var. *gattii*, patógeno primário)⁽¹³⁾.

O *Cryptococcus neoformans* é o quinto agente oportunista mais comum em infecção de pacientes com AIDS nos EUA, só excedido pelas espécies de *Candida*, *Pneumocystis carinii*, citomegalovírus e *Mycobacterium avium*. No Brasil é o sexto, excedido por espécies de *Candida*, *P. carinii*, espécies de *Mycobacterium*, *Toxoplasma gondii*, e o vírus da herpes simples⁽¹⁴⁾.

Criptococose foi relatada ser associado com AIDS na maioria dos casos, ou com outras imunodeficiências, raramente sendo observado em pacientes imunocompetentes. Criptococose induzida por *C. neoformans* var. *neoformans* nor-

malmente acontece nos pacientes imunocomprometidos e *C. neoformans* var. *gattii* acontece em pacientes imunocompetentes⁽¹²⁾.

A var. *gattii* de *C. neoformans* age como patógeno primário, infecta, usualmente, pacientes imunocompetentes residentes em área rural. O fungo tem tropismo especial pelo sistema nervoso central e mostra tendência a manter-se como importante foco pulmonar. Mais rebelde ao tratamento com antifúngicos que a var. *neoformans*, foi causa de mortalidade em 56% dos nossos nove pacientes⁽¹³⁾.

De acordo com Tapia e cols. (2003)⁽⁴⁾, quando o paciente é imunocomprometido, as células de *C. neoformans* tentam escapar das defesas do organismo produzindo ácido de siálico, polissacarídeos capsulados, melanina, manitol e fosfolipase. Em contraste, em pacientes imunocompetentes ainda não foi claramente. Na criptococose, a melanina parece interferir com a virulência das leveduras, com grande tropismo para o sistema nervoso central, rico em catecolaminas⁽¹²⁾.

Foram diagnosticados 78 pacientes em Belém do Pará com criptococose por Corrêa e cols. (1999), dezenove desses pacientes eram crianças menores de 13 anos de idade. Todos os doentes apresentavam sinais e sintomas de envolvimento do sistema nervoso central⁽¹³⁾.

Todas as amostras foram identificadas como *C. neoformans*, demonstração da cápsula ao exame direto e prova da uréia positiva nos cultivos. Repiques dos isolados de alguns pacientes foram, recultivados e reexaminados sendo submetidos a cultivo em meio de canavanina-glicina-azul de bromotimol, confirmando o diagnóstico⁽¹³⁾.

Criptococose tem sido descrita em pacientes de todas as idades. Contudo, ocorre com mais frequência em adultos jovens e pessoas de meia idade, especialmente do sexo masculino. No grupo pediátrico a micose basicamente ocorre nos imunodeprimidos. No Brasil, nos últimos anos houve incremento nos relatos de criptococose em crianças. Na maioria dos casos, a infecção se dá pela var. *gattii*. O aumento na incidência desta infecção fúngica na infância, pode ser atribuído a migração da população urbana para a zona rural, áreas de desmatamento da região amazônica, predominando a var. *gattii*, bem como consequência de desnutrição ou imunodeficiência adquirida⁽¹³⁾.

Mecanismo de resistência

Dado a necessidade para unificar métodos para testar os agentes principais das micoses, o

Comitê Nacional para Padrões de Laboratórios Clínicos (NCCLS) estabeleceu um subcomitê para testar a suscetibilidade antifúngica. Vários centros administrados pelo NCCLS foram formados para enviar todo o procedimento laboratorial e solução dos problemas técnicos que afetam a reprodutibilidade interlaboratorial. Baseado nestes esforços, o NCCLS publicou uma diretriz para suscetibilidade antifúngica que testa e interpreta os pontos principais dos triazóis e 5-fluorocitocina. O método proposto é um método de diluição que é de boa reprodutibilidade inter e intralaboratorial para testar as leveduras⁽³⁾.

A resistência primária de leveduras a derivados azóis, especialmente ao fluconazol, é um fenômeno que vem emergindo, e pode representar a ponta de um iceberg. Este fenômeno é bem conhecido nas espécies *Candida krusei* e *C. glabrata*. Alterações na suscetibilidade de *C. neoformans* ao fluconazol foram descritos e foi atribuído principalmente ao fenômeno de efluxo no qual a perda de droga no interior celular acontece através de transporte ativo e é mediada através da glicoproteína P ou por outras proteínas como MFS (principal superfamília facilitadora)⁽¹⁴⁾.

Itraconazole e fluconazole são triazóis com mecanismos semelhantes, agindo especialmente no citocromo P450 da parede celular do fungo. Obtendo resultados significativos em resposta a combinação destas drogas, principalmente no combate das espécies *C. não-albicans* e *C. albicans*. Porém, o mecanismo subjacente de um possível sinergismo entre ambas as drogas é desconhecido. Não ocorrendo nenhum relato de ação antagonista entre estas duas drogas^(10,15).

De mesma forma, Alves e cols. (1997) enfatiza que não foi observada resistência cruzada entre as drogas azólicas e a anfotericina B. Devido a estes fatos podemos supor que o caminho da biossíntese do ergosterol permanece inalterado, reforçando a idéia que o efluxo pode ser o mecanismo principal da resistência ao fluconazol⁽¹⁴⁾.

A importância de realizar cultivo e identificação de cepas isoladas, exclui o feito de que algumas espécies de *Candida* são resistentes naturais a certos imidazoles, como por exemplo *C. krusei*, que é resistente natural ao fluconazol, apesar de que outras leveduras como *C. tropicalis* e *C. glabrata* apresentam uma maior resistência aos azóis em general. Se pensa que o uso prévio de imidazoles, especialmente o fluconazol, poderia efetuar uma seleção destas espécies resistentes, também podendo induzir a aparição de cepas mutantes de *C. albicans* resistentes a tera-

pia⁽¹⁰⁾. Este evento também ocorre no tratamento de pacientes com AIDS. A ocorrência de candidíase azol refratária e espécies *não-albicans* isoladas são mais prevalentes entre pacientes em fases avançadas da doença, com história de candidíase oral periódica e exposição a terapia antifúngica intermitente ou contínua. Assim, procedimentos deveriam identificar e nivelar as espécies, assim como testar a suscetibilidade antifúngica principalmente para pacientes com AIDS e candidíase da orofaringe que exibem tais condições⁽⁵⁾.

Se acha de que estas espécies estejam aumentando sua frequência como causas da ampla utilização do fluconazol nestes casos, podendo ser a causa do fracasso terapêutico a repetição deste antifúngico, sobre tudo tendo em conta o uso de doses únicas, que, eliminam os sintomas, mas não são capazes de produzir a cura microbiológica nem a clínica completa, tornando os pacientes suscetíveis a uma nova infecção principalmente aqueles que estão hospitalizados, em contato com pacientes que abrigam espécies diferentes. Apresentando resistência a uma ou mais drogas azólicas, a qual já foi exposto, tornando-se reincidida agentes, como a *Candida* na cavidade orais desses pacientes⁽⁵⁾.

Para o fluconazol se obteve ampla sensibilidade de *C. albicans* nos três grupos estudados, apesar que *C. não-albicans* mostrou uma resistência de 50% no grupo de assintomáticas, 20% no CVVPE (Candidoses Vulvovaginal Primária Esporádica) e totalmente resistentes no grupo de CVVR (Candidoses Vulvovaginal Recorrente). Ambos serotipos de *C. albicans* foram sensíveis a esta droga nos três grupos estudados. As cepas de *C. não-albicans* estudadas, *C. torulopsis* mostrou 36% de resistência a droga, apesar que *C. tropicalis* e *C. glabrata*, apresentaram 9,1% de resistência a mesma⁽¹⁰⁾. *C. albicans* isolada, resistente ao fluconazol foi obtido de pacientes, que teve uma história longa de exposição a azóis, devido a episódios periódicos de Candidíase (mais de cinco episódios)⁽⁵⁾.

Estudos adicionais são necessários na terapia profilática com o propósito de descobrir a interferência inicial para a suscetibilidade de *Candida* assim como *C. neoformans*, *C. dubliniensis* ou outros fungos ao fluconazol. Somente na cepa de *C. tropicalis* se encontrou relação entre o tratamento prévio com fluconazol e a resistência apresentada tanto ao fluconazol como a itraconazol^(4,10,14).

O fluconazol constitui a terapia de eleição para estes casos, mas no estudo realizado sobre a susceptibilidade *in vitro* ao itraconazol em cepas de *C. albicans* procedentes de pacientes com CVVR se encontrou uma variação de 94-99% de susceptibilidade. Portanto, o fluconazol mostrou ser uma droga excelente para as cepas de *C. albicans*, mas não obteve o mesmo resultado para as cepas de *C. não-albicans*, especialmente para o grupo de CVVR, que mostrou 100% de resistência. A resistência ao fluconazol entre as espécies distintas de *Candida* começaram a ser relatadas na literatura pouco depois da aparição deste antifúngico⁽¹⁰⁾.

Na infecção de paciente com AIDS e candidíase da orofaringe, a *C. albicans* é seguida frequentemente por *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e outras espécies *não-albicans*. Estas últimas são normalmente menos suscetíveis ou resistentes ao fluconazol, relataram Sant'ana e cols. (2002). O mesmo acontece no tratamento de meningite criptocócose em pacientes com AIDS apóiam a idéia que até mesmo no Brasil as cepas de *C. neoformans* resistentes ao fluconazol podem ser mais frequente que se é suposto^(5,14).

Outro mecanismo de resistência para agentes azóis inclui:

- a) permeabilidade reduzida da membrana que resulta em mudanças na composição do esterol de membrana e por conseqüente, haverá menor captura da droga pelo fungo;
- b) uma mutação na enzima fúngica designada (esterol 14- α demetilase, uma enzima P450 citocrômica) resultando em afinidade diminuída pelas drogas azóis;
- c) uma superprodução de citocromo designado enzima de P450;
- d) amplificação do gene CYP 51;
- e) alterações das enzimas desaturase e lesões na isomerase, entre outras⁽¹⁴⁾.

Estes mecanismos de defesa apresentados pelos agentes patológicos seleciona positivamente cepas mais resistentes fazendo com que os tratamentos não sejam mais eficazes, necessitando sempre de drogas mais potentes para alcançar o restabelecimento e cura dos pacientes⁽⁴⁾.

Tratamento

O aumento da população de pacientes imunocomprometidos ou com outros fatores de

risco (idades extremas, antibioterapia de amplo espectro, etc.), tem determinado um aumento na incidência de infecções fúngicas sistêmicas nas últimas décadas. Isto, associado ao uso crescente de drogas antifúngicas tem contribuído para aparição de leveduras com resistência secundária aos antifúngicos, o qual tem sido necessário o desenvolvimento de métodos para avaliar a susceptibilidade a estas drogas⁽¹⁶⁾.

De acordo com a literatura, o tratamento da rhinotomomphthoramycosis foi executado prosperamente com iodeto de potássio, combinação de sulfametoxazol-trimetoprim, amphotericin B, e cetoconazole. Todas estas drogas foram usadas sem sucesso. Itraconazole e fluconazole, antifúngicos triazólicos de largo-espectro foram efetivamente usados contra várias outras micoses, também tinha sido usado isoladamente para tratar o paciente, inicialmente produzindo regressão das lesões, mas com reaparecimento da infecção brevemente após o fim do tratamento. Todos os antifúngicos disponíveis no Brasil em 1993 falharam na cura do paciente⁽¹⁵⁾.

Cultura em ágar sabouraud com cicloheximide permitiu o isolamento de um fungo identificado primeiro como *Trichophyton rubrum* e então finalmente identificou-se como *Trichophyton raubitschekii*. Em 1981, houve o relato de uma nova espécie de *Trichophyton* isoladas da epiderme de um paciente em Toronto (Canadá), que foi chamado *Trichophyton raubitschekii*. Este é um dermatófito urease-positivo semelhante ao *Trichophyton rubrum*⁽¹¹⁾.

O tratamento de *Trichophyton raubitschekii*, foi feito sistemicamente com fluconazol, 150 mg/semana durante 4 semanas, em combinação com tratamento tópico com isoconazol. Primeiro, foram obtidos resultados favoráveis, seguido por retorno de lesões depois que a medicação foi descontinuada⁽¹¹⁾.

O tratamento com fluconazol oral 200 mg/dia, combinado com itraconazol 400 mg/dia, devido à falta de outras opções de tratamento. O paciente com fungos evoluiu para a cura clínica e micológica em 3 meses. Ao longo de tratamento o paciente foi monitorado todo 2 meses com exame clínico e micológico, contagem completa de glóbulos, e testes bioquímicos sanguíneos. Não apresentando nenhum efeito colateral ou sinais de toxicidade em resposta as drogas⁽¹⁵⁾.

O tratamento pode ser aplicado com resultados satisfatórios que usam iodeto de potássio, anfotericina B, fluconazol e cetoconazol. Estas

drogas tinham sido usadas isoladamente sem sucesso. Porém, o paciente evoluiu e alcançou a cura completa depois da terapia de combinação em longo prazo com estes dois triazóis⁽¹⁵⁾.

O tratamento próspero não é a regra, podendo também apresentar uma resposta pobre à droga antifúngica. Outras alternativas terapêuticas incluem o uso de componentes imidazol parenteral ou oral, por exemplo fluconazol e itraconazole que já se tem relatos, o uso de itraconazole com sucesso em um paciente imunocompetente com meningites de *Aspergillus*. O Fluconazol poderia ser considerado uma terapia alternativa a meningites de *Aspergillus* em pacientes selecionados. Por ser bem tolerado e não apresentar efeitos colaterais⁽⁹⁾.

O uso de fluconazol, triazol altamente efetivo e de baixa toxicidade amplamente utilizado na prevenção e terapia destas complicações, está associado a aparição de resistência secundária de espécies isoladas. Os fatores de risco mais importantes de adquirir resistência secundária ao fluconazol são os episódios recorrentes de COF e o tratamento prévio com a droga. Se tem demonstrado que existe uma boa correlação entre a concentração inibitória mínima (CIM) e a resposta ao tratamento em pacientes com SIDA y COF. Devido a isto, surgiu a necessidade de medir a sensibilidade das cepas isoladas de COF (fundamentalmente a azóis) mediante o uso de técnicas padronizadas de susceptibilidade antifúngica⁽⁴⁾.

Em paciente infectados com HIV que desenvolvem COF e CE é fundamental a vigília da susceptibilidade das cepas ao fluconazol, já que, a aparição de cepas resistentes pode traduzir-se em uma falha terapêutica. Etest® um método confiável, capaz de detectar cepas altamente resistentes é fácil de realizar em laboratórios de microbiologia que não contam com o método de referência⁽⁴⁾.

Outras espécies de *Candida* diferentes da *C. albicans* são relativamente incomuns na infecção de candidíase da orofaringe, embora aconteça, especialmente em indivíduos HIV-infectados, pacientes com AIDS e outros pacientes imunocomprometidos submetidos a terapia antifúngica demorada⁽⁵⁾.

Uma espécie que tem tido relevância nos últimos tempos e que também é agente causal de COF tanto em pacientes HIV negativos como em pacientes com SIDA é *C. dubliniensis*. Tem-se observado que *C dubliniensis* substitui a *C. albicans*

em pacientes com SIDA e COF tratados previamente com fluconazol⁽⁴⁾.

Infecções recorrentes de candidíase da orofaringe nesta população de paciente causa o desenvolvimento de resistência a droga pela *Candida*. Frequentemente foi atribuída resistência de *Candida* para o azóis a uma pressão seletiva causada pelo uso destas drogas antifúngicos como profilaxia infecção ou tratamento por *Candida*. Muitos estudos calcularam a incidência de resistência clínica ao fluconazol de 6 a 36%, dependendo do grupo de pacientes estudados e o caso que definiu o uso⁽⁵⁾.

Achados clínicos e histopatológicos são bastante sugestivos, mas o diagnóstico definitivo só é possível, isolando e identificando os fungos em cultura apropriada. Clinicamente, o diagnóstico diferencial deveria considerar escleroma, rinosporidioses, e tumores benignos e malignos da cavidade nasal⁽¹⁵⁾.

A incidência de infecções invasivas por *Candida* tem aumentado consideravelmente durante as últimas décadas devido ao aumento da população de risco, por causa do imunossupressão e uso de diagnóstico invasivo e procedimentos terapêuticos. Não obstante a infecção secundária a invasão da circulação sangüínea por *Candida* osteoarticular é freqüente. Podendo ocorrer infecção nosocomial venosa central cateter-associada em pacientes com deficiência urinária, ou alguma doença congênita que acomete os rins. Sendo achado envolvimento de osteoarticular múltiplo como resultado de candidemia. O paciente foi tratado com anfotericina B, pois este é tratamento de eleição para a artrites por *Candida* por ter boa penetração no líquido articular, não sendo necessária a terapia intraarticular. Seguindo de fluconazol oral, que por sua vez tem boa penetração no líquido articular onde alcança concentrações similares a do plasma e também drenagem cirúrgica das juntas afetadas. O resultado clínico foi favorável com completa restauração anatômica e funcional, não apresentando qualquer sinal adverso durante dois anos seguidos⁽¹⁷⁾.

Os relatos de infecções invasivas por leveduras do gênero *Candida* eram escassos até a metade do século XX. Nas últimas décadas, *C. albicans* e espécies não-*albicans* vêm se tornando cada vez mais importantes como causa de infecção. A transformação da levedura, de comensal a importante agente de infecções, ocorre em ambiente hospitalar e resulta do próprio progresso da medicina: surgimento de grande número de proce-

dimentos invasivos, quebrando barreiras de proteção natural, uso intensivo de antibióticos de amplo espectro e a capacidade de sustentar a vida de pessoas muito debilitadas e susceptíveis a microorganismos oportunistas⁽⁷⁾.

A entomoftoramicose afeta indivíduos com estado imunológico aparentemente intacto e ocorre principalmente em áreas tropicais. Dois zigomicetos que pertencem à ordem Entomophthorales são os agentes etiológicos da entomoftoramicose subcutânea: *Basodiobolus ranarum* (= *B. haptosporus*) e *Conidiobolus coronatus*. Os primeiros casos micologicamente provados em humanos foram descritos independentemente e simultaneamente em 1965 na Jamaica e África. Ocorre esporadicamente em regiões tropicais da Ásia, África, e o Américas. A doença é causada por fungos saprófitos que vivem em escombros orgânico no ambiente. Poucos casos de rhinotomoftoramicose causados por *C. coronatus* foram relatados. No Brasil, o Nordeste é o foco principal desta micose. O aparecimento é semelhante a entomoftoramicose subcutânea causada por *B. ranarum*⁽¹⁵⁾.

A doença é essencialmente crônica, evoluindo no curso de anos. Nenhum período de incubação ou casos de involução espontânea são conhecidos. O diagnóstico é feito pela clínica, histopatologia, e exame de micológico⁽¹⁵⁾.

C. albicans podem ser antigenicamente divididos em dois sorotipos principais baseados nas diferenças da superfície antigênica definida como A e B. A expressão antigênica na superfície da parede celular do *C. albicans* é um processo muito dinâmico que pode refletir a habilidade do microorganismo de se adaptar ao hospedeiro. A variabilidade pode ser influenciada através de fatores ambientais e nutricionais, como também pela origem de tensão⁽⁵⁾.

Foram achados uma alta prevalência de *C. albicans* em pacientes infectados por HIV e pacientes com candidíase da orofaringe⁽⁵⁾.

Devido a quantidade de espécies difetentes do gênero *Candida* que respondem de formas diferentes aos medicamentos de combate. Como é o caso das *Candidas tropicalis*, *albicans* e *parapsilosis* são sensíveis à anfotericina; as *Candidas*, *glabrata* e *krusei* são relativamente resistentes ao fluconazol; as *Candidas lusitanae* e *guilliermondii* são naturalmente resistentes à anfotericina⁽⁸⁾.

Fluconazol deve ser administrado com uma dose de carga equivalente ao dobro da terapia a utilizar para assegurar concentrações estacioná-

rias desde o segundo dia. O incremento da dose aumenta o risco de neurotoxicidade, a que é observada com concentrações plasmáticas de 80 µg/ml e associado a doses de 800 mg/dia ou a doses menores na presença de deficiência renal⁽¹⁾.

Nós comunicamos um caso de meningite de *C. neoformans* em um paciente com Aids cujos isolamentos sucessivos durante terapia de manutenção com fluconazol mostraram redução à suscetibilidade da droga. A terapia de manutenção com o fluconazol oral foi administrada com a posologia de 200 mg/dia⁽¹⁴⁾.

O tratamento de meningites de *C. neoformans* é um problema frustrante, considerando limitações e efetividade na terapia. Em pacientes com AIDS a cura não foi alcançada, e estudos indicaram que a criptococose é altamente refratária a terapia e associada com uma taxa de recaída de mais de 50% depois de um tratamento primário. O tratamento inclui a terapia inicial com anfotericina B, seguido por uma terapia de manutenção com um derivado azol, como fluconazol ou itraconazol. Terapia com anfotericina B ou fluconazol administrados individualmente é ineficiente, mas a associação tem sido uma opção terapêutica alternativa. Além disso, a possibilidade de resistência de *C. neoformans* a drogas antifúngicas fazem a administração nestes pacientes mais problemática. A resistência do *C. neoformans* a anfotericina B relacionada a alterações na qualidade do esterol da membrana citoplasmática foi relatada⁽¹⁴⁾.

Há vários relatos de cura de criptococose pelo tratamento feito com o fluconazol, mostrando que esta droga é de grande eficácia no combate de *C. neoformans* e suas variações. O tratamento com fluconazol, nestes casos dura cerca de 45 dias levando o paciente ao completo restabelecimento da saúde tanto nas formas cutâneas quanto nas que afetam o SNC⁽¹³⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fica AC. Tratamiento de infecciones fúngicas sistêmicas primeira parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. Rev Chil Infectol. 2004;21:26-38.
2. Moysés Neto M, Figueiredo JFC. Terapêutica das micoses profundas em pacientes transplantados renais. J Bras Nefrol. 1996;18:369-74.
3. Colombo AL, Matta D, Almeida LP, et al. Fluconazole susceptibility of Brazilian *Candida* isolates assessed by a disk diffusion method. Braz J Infect Dis. 2002;6:118-23.
4. Tapia PC, González PA, Pereira AA, et al. Susceptibilidad antifúngica de *Candida albicans* recuperadas de pacientes con SIDA y candidiosis orofaríngea y esofágica. Experiencia con Etest. Rev Méd Chile. 2003;131:515-9.
5. Sant'ana PL, Milan EP, Martinez R, et al. Multicenter brazilian of oral *Candida* species isolated from AIDS patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:253-7.
6. Marra A, Camargo LFA. Fluconazol ou anfotericina B no tratamento de candidemias em pacientes internados na UTI. Rev Assoc Med Bras. 2002;48:107.
7. Oliveira RDR, Maffei CML, Martinez R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. Rev Assoc Med Bras. 2001;47:231-5.
8. Baldacci ER. Qual a conduta terapêutica antifúngica mais segura na criança gravemente enferma? Rev Assoc Med Bras. 2001;47:281-2.
9. Mariushi WM, Arruda WO, Tsubouchi MH, et al. Chronic *Aspergillus* sp. Meningitis successfully treated with fluconazole. Arq NeuroPsiquiatr. 1999;57:288-91.
10. Panizo MM, Reviákina V. *Candida albicans* y su efecto patógeno sobre las mucosas. Rev Soc Ven Microbiol. 2001;21:38-45.
11. Lacaz CS, Zaitz C, Ruiz LRB, et al. Dematophytosis caused by *Trichophyton raubitschekii*. report of the first case in São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop. São Paulo. 1999;41:313-7.
12. Lacaz CS, Heins-Vaccari EM, Hernández-Arriagada GL, et al. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gottii* serotype B, in an immunocompetent patient. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2002;44:225-8.
13. Corrêa MPSC, Oliveira EC, Duarte RRBS, et al. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 1999;32:505-8.
14. Alves SH, Lopes JO, Costa JM, et al. Development of secondary resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* isolated from a patient with AIDS. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1997;39:359-62.
15. Valle ACF, Wanke B, Lazera MS, et al. Entomophthoromycosis by *canidiobolus coronatus*. Report of a case successfully treated with the combination of itraconazole and fluconazole. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2001;43:233-6.
16. Tapia PC, León EC, Palavecino ER. Susceptibilidad antifúngica de leveduras mediante Etest. Comparación de 3 medios. Rev Méd Chile. 2003;131:299-302.
17. Chavez A, Mendoza CN, Morales AG, et al. Infección osteoarticular por *Candida albicans*. Rev Chil Infectol. 2000;17:340-3.

Endereço para correspondência:
HENRIQUE DOUGLAS MELO COUTINHO
Universidade Federal da Paraíba - UFPB
Centro de Ciências Exatas e da Natureza - CCEN
Departamento de Biologia Molecular - DBM
Laboratório de Biologia Molecular e Ecologia - LABIME
CEP 58051-900, João Pessoa, PB, Brasil
E-mail: hdouglas@zipmail.com.br / h-douglas@bol.com.br