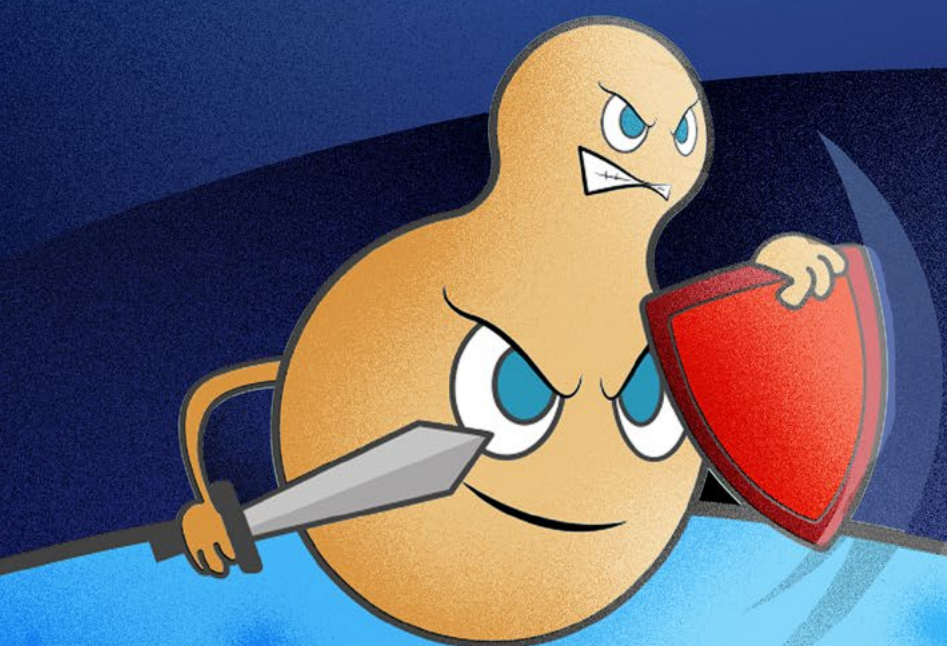


# Candidíase e Resistência Antifúngica



## Organizadores

Otacílio A. Santana  
Paulo E. C. Filho  
Isabella M. F. Cavalcanti  
Adriana Fontes



Rfb  
Editora



# Candidíase e **Resistência Antifúngica**

*1ª Edição | Volume 1*

2023

## Catálogo na fonte:

Catálogo na publicação  
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

C217

Candidíase e resistência antifúngica / Otacílio Antunes Santana *et al.* (Organizador).  
– Belém: RFB, 2023.

Outros organizadores: Paulo Euzébio Cabral Filho, Isabella Macário Ferro Cavalcanti, Adriana Fontes.

Autores: Sueden Oliveira de Souza, Bruno Luis Raposo, Amanda Maria da Silva, Jaqueline Barbosa de Souza, Geysel Santos de Lima, Gleyciene Siqueira de Santana, Jeferson Ricardo da Silva, Josilene Edileusa Francelino, Tamires Santos Lourenço da Silva.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5889-554-1

DOI 10.46898/rfb.2394dc3b-41a3-4472-a622-0ff65ad2baf0

1. Candidíase. 2. Infecções fúngicas. 3. Resistência antifúngica. I. Santana, Otacílio Antunes *et al.* (Organizador). II. Título.

CDD 616.91

Índice para catálogo sistemático

I. Candidíase

# Autores:

**MSc. Sueden Oliveira de Souza:** Mestra em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e bolsista pela Wellcome Trust.

**MSc. Bruno Luis Raposo:** Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**MSc. Amanda Maria da Silva:** Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**MSc. Jaqueline Barbosa de Souza:** Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**Geyse Santos de Lima:** Mestranda no Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**Gleyciane Siqueira de Santana:** Graduanda em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**Jeferson Ricardo da Silva:** Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**Josilene Edileusa Francelino:** Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**Tamires Santos Lourenço da Silva:** Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

# Organizadores:

**Prof. Dr. Otacílio Antunes Santana:** Professor Associado III do Departamento de Biofísica e Radiobiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**Prof. Dr. Paulo Euzébio Cabral Filho:** Professor Adjunto II do Departamento de Biofísica e Radiobiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**Profa. Dra. Isabella Macário Ferro Cavalcanti:** Professora Associada II do Núcleo de Enfermagem do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco (CAV/UFPE). Pesquisadora e Chefe do Laboratório de Microbiologia clínica do Instituto Keizo Asami (iLIKA).

**Profa. Dra. Adriana Fontes:** Professora Titular do Departamento de Biofísica e Radiobiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

# 1. Os fungos e sua interação ... 6 com os humanos

<i>Os fungos e as doenças</i> .....	9
<i>Candida albicans</i> .....	11

# 2. Candidíase ..... 14

<i>Fatores de risco</i> .....	16
<i>Candidíase oral</i> .....	17
<i>Candidíase vulvovaginal</i> .....	18
<i>Candidíase cutânea</i> .....	21
<i>Candidíase sistêmica</i> .....	22

# 3. Tratamento da ..... 25 Candidíase

# 4. Resistência aos ..... 35 Antimicrobianos

<i>Resistência intrínseca</i> .....	39
<i>Resistência extrínseca</i> .....	39
<i>Mecanismos relacionados a resistência antifúngica</i> ...	41
<i>Implicações clínicas da resistência antifúngica</i> .....	42
<i>Perspectivas de tratamentos para infecções fúngicas</i> ...	43

**1**

**Os fungos e sua  
interação com os  
humanos**

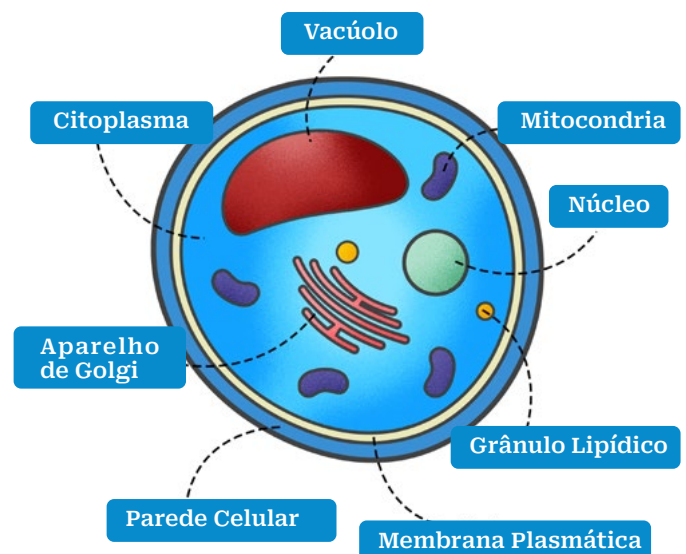


# 1. Os fungos e sua interação com os humanos

Ao nosso redor existem diversas formas de vida, algumas visíveis a olho nu e outras não tão fáceis de serem observadas, os microrganismos. Os microrganismos são seres microscópicos, que estão por todo lugar, nos mais diversos ecossistemas. Eles são capazes de se multiplicar rapidamente e de produzir diversas substâncias importantes para a nossa vida; além de contribuírem para a manutenção do equilíbrio no ambiente e dos organismos que nele habitam. De modo geral, esse grupo de organismos diminutos compreende bactérias, fungos (leveduras e fungos filamentosos), protozoários e algas

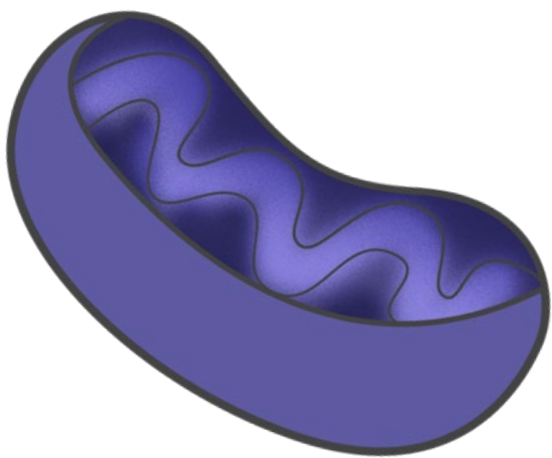
microscópicas. Neste momento, os organismos de nosso interesse encontram-se entre os fungos e é sobre eles que iremos aprender.

**Assim como as células humanas, os fungos são organismos eucariotos, ou seja, apresentam células com um núcleo bem definido e revestido por uma membrana denominada carioteca.**





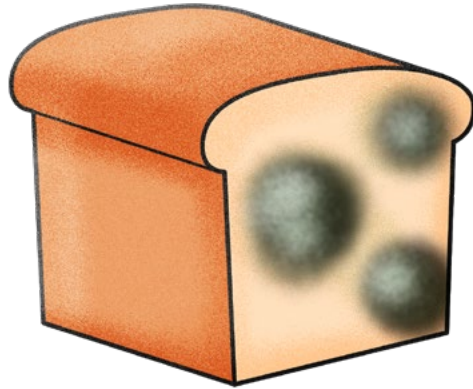
Dentro desse núcleo, encontra-se a informação genética (DNA), a qual é responsável por transmitir características das células parentais para as células filhas. Os fungos também apresentam um citoplasma rico em organelas como mitocôndrias, retículo endoplasmático, aparelho de Golgi e ribossomos; e uma membrana plasmática que seleciona o que entra e sai da célula. Todas essas semelhanças entre as células fúngicas e as células humanas dificultam o desenvolvimento de medicamentos específicos para tratar infecções fúngicas, e que tenham pouco efeito adverso para o ser humano.



Uma diferença importante é que, ao contrário das células humanas, os fungos possuem uma parede celular que envolve a célula fúngica, a qual representa o primeiro ponto de contato desses organismos com o meio ambiente. Como veremos adiante, muitos tratamentos de infecções fúngicas têm a parede celular como alvo.

No reino dos fungos existem organismos que são unicelulares, formados por apenas uma célula, e organismos multicelulares ou pluricelulares, os quais possuem várias células. Em alguns casos, fungos multicelulares podem ser macroscópicos, e podem inclusive se tornar visíveis ao olho nu. Alguns fungos macroscópicos apresentam estruturas que são confundidas com plantas, como é o caso dos cogumelos; entretanto, os fungos não realizam fotossíntese, o que seria uma característica essencial das plantas. Alguns dos fungos mais comuns são os bolores,

que apresentam longos filamentos (hifas) que se entrelaçam à medida que se desenvolvem. Os bolores costumam crescer na superfície de alimentos, como pães e massas, e são perigosos se ingeridos.

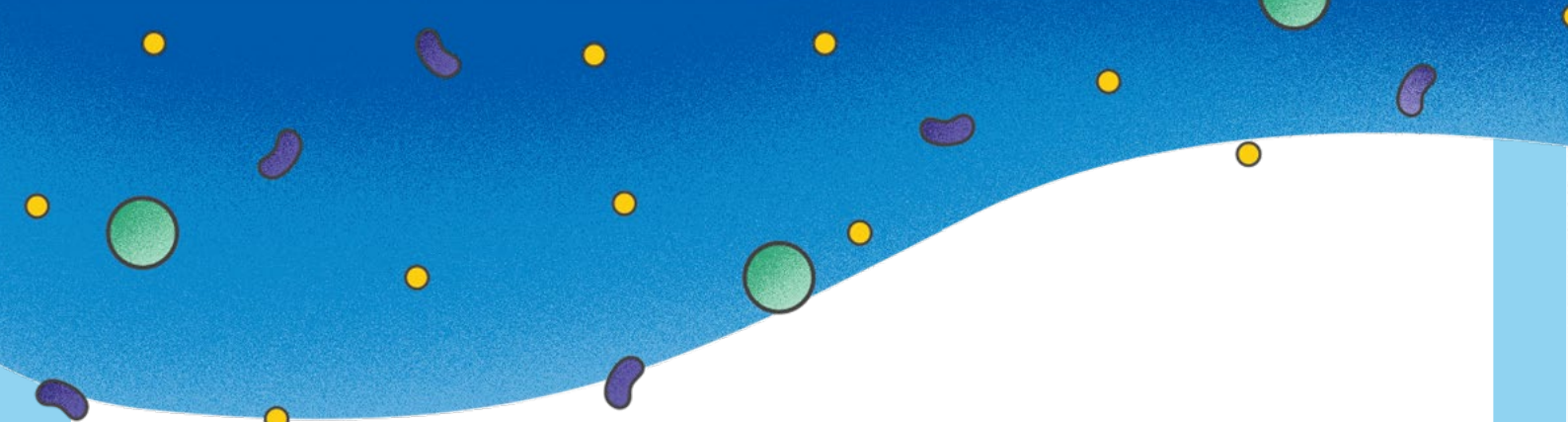


As formas fúngicas unicelulares são conhecidas como leveduras, estas são células ovais um pouco maiores que as células bacterianas. Algumas espécies de leveduras como a *Saccharomyces cerevisiae* desempenham papel importante no nosso cotidiano, participando de processos fermentativos, para a produção de alimentos e bebidas, e também nas indústrias têxtil e farmacológica.



## ***Os fungos e as doenças***

Todas as pessoas possuem microrganismos vivendo por dentro e na superfície do seu corpo. Eles constituem a microbiota normal do indivíduo e não acarretam danos ao desenvolvimento ou



manutenção de suas atividades vitais. Algumas leveduras também participam da nossa microbiota normal, convivendo em harmonia com outros microrganismos e com as nossas células, sem causar doenças.

Contudo, a manutenção desse convívio harmonioso depende da integração de vários fatores do nosso corpo, como nossa imunidade, alimentação, integridade de barreiras físicas (pele e mucosas), fatores hormonais, entre outros. O equilíbrio de todos esses fatores ajuda a nos manter saudáveis, mantendo o crescimento dos microrganismos da microbiota sob controle, e evitando que eles invadam nossa corrente sanguínea e causem doenças.

Entretanto, algumas leveduras são patógenos oportunistas, ou seja, são normalmente inofensivas quando encontradas em seu local habitual, mas podem ser patogênicas (causar doença) em indivíduos imunocomprometidos, “com imunidade baixa”. Esse é o caso, por exemplo, de pacientes em terapia para câncer, ou fazendo transplantes, mulheres gestantes, pacientes diabéticos, crianças e idosos.

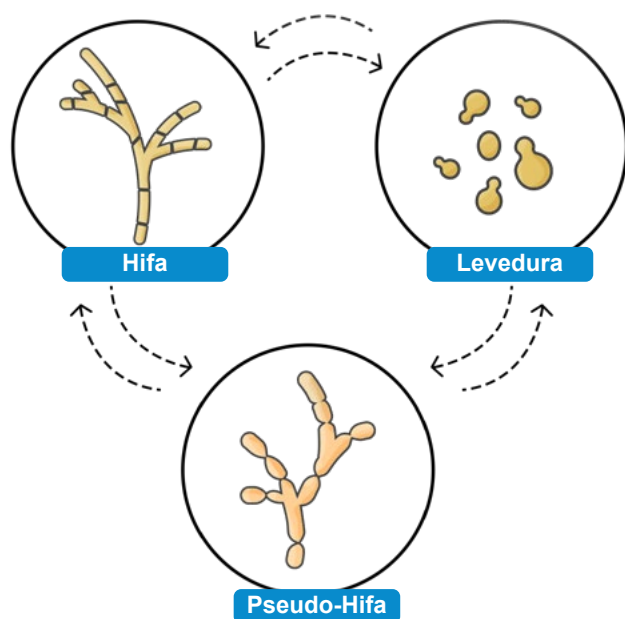
Entre as leveduras oportunistas, as espécies de *Candida* são responsáveis pela maior parte das infecções fúngicas de pele e mucosas, podendo provocar também infecções sistêmicas. Dentro desse grupo, a espécie *Candida albicans* é a mais frequente, causando cerca de 70%



dos casos de candidíase (infecção por *Candida* spp.).

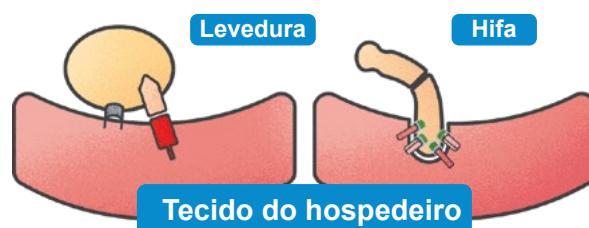
## ***Candida albicans***

*C. albicans* é um fungo polimórfico (ele muda de forma) e pode ser encontrado como leveduras ovoides, as quais sofrem transição para pseudo-hifa e hifas filamentosas.



**A hifa tem papel essencial durante o processo infeccioso, pois penetra (invade) o tecido do**

**hospedeiro, alcançando camadas mais profundas.**



A morfologia das hifas é um dos principais fatores de virulência da *C. albicans*, e estudos têm demonstrado que cepas incapazes de sofrer transição de levedura para hifa são menos virulentas (virulência = capacidade de causar doença).

A virulência da *C. albicans* está também associada com a produção de enzimas que são capazes de desorganizar, destruir, ou transformar a membrana celular do hospedeiro induzindo uma disfunção da superfície tecidual e a adesão do microrganismo. Isso contribui para o processo de inflamação no local da infecção

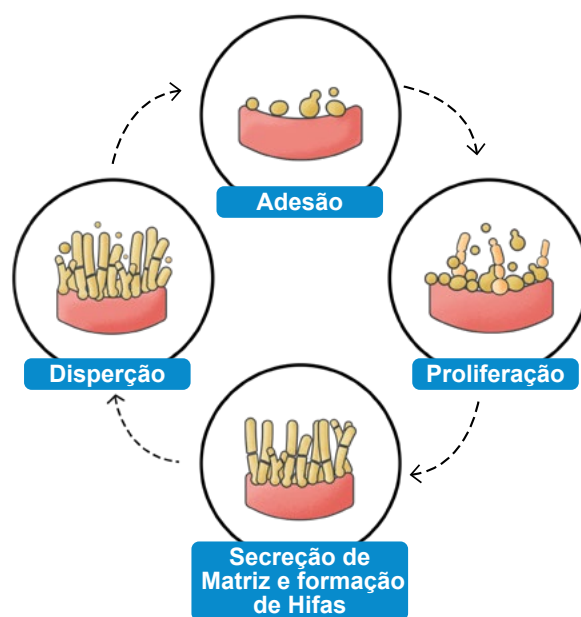
e o surgimento de sintomas.

*C. albicans* pode ainda formar biofilmes. Os biofilmes são comunidades complexas e dinâmicas em que leveduras e hifas se encontram imersas em uma matriz polimérica extracelular.

O processo de formação do biofilme se inicia com a adesão de leveduras a uma superfície com a participação de proteínas da parede celular. As leveduras proliferam e produzem colônias (grupos de células), que então se agregam e formam uma fina camada celular recobrendo a superfície do hospedeiro. Essas leveduras secretam um material extracelular rico em polissacarídeos e fazem a transição para hifas filamentosas. A matriz extracelular é permeada por canais por onde fluem água, nutrientes e moléculas sinalizadoras, que permitem que as células se comuniquem através de sinais moleculares. O biofilme é considerado um importante fator de virulência de *C. albicans*, e ele também é mais difícil de erradicar durante tratamentos com antifúngicos.

#### Você sabia?

Para conseguir colonizar o epitélio do hospedeiro, a *Candida albicans* libera adesinas, moléculas que permitem sua adesão à superfície tecidual (ex: mucosa da boca). Dessa forma, ela consegue se estabelecer e proliferar nesse ambiente.



## Referências

DADAR, M. *et al.* *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. **Microbial Pathogenesis**, vol. 117, 2018. DOI 10.1016/j.micpath.2018.02.028.

DANTAS, A. S. *et al.* Cell biology of *Candida albicans*–host interactions. *Current Opinion in Microbiology*, vol. 34, p. 111–118. DOI 10.1016/j.mib.2016.08.006.

SANTANA, D.P. *et al.* Prevalência de fatores de virulência de *Candida albicans* isoladas da cavidade bucal de crianças portadoras e não portadoras de Síndrome de down. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.6, n.11, p. 1-10, 2010. Available at: <https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/4403>

SANTOS, R.C.V. Avaliação do efeito protetor da Frutose-1,6-bisfosfato na sepse induzida por *Candida albicans* em camundongos. 2010. **Tese (Doutorado)** – Curso de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010



# 2 | **Candidíase**

## 2. Candidíase

A candidíase é uma infecção fúngica provocada pelo crescimento excessivo de leveduras do gênero *Candida*. A maior parte das candidíases são causadas pelo fungo *C. albicans*, mas outras espécies como *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* também podem causar infecções. A levedura *C. albicans* pode ser encontrada normalmente, em pequenas quantidades, na pele e mucosas (oral, vaginal, gastrointestinal) de pessoas saudáveis, sem causar doenças.

O desenvolvimento da candidíase (quadro infeccioso sintomático) depende da predisposição do hospedeiro, da carga fúngica e sua virulência.

Logo, quando esses fatores estão em desequilíbrio, *Candida*

spp. pode proliferar demasiadamente e induzir um quadro de infecção.

**Predisposição do hospedeiro:** como mencionado anteriormente, indivíduos imunocomprometidos têm maior predisposição à candidíase. Isso acontece porque as células do sistema imune têm o papel de controlar o crescimento dos microrganismos da microbiota humana e evitar que proliferem exacerbadamente. Além disso, as barreiras físicas do nosso corpo, como pele e mucosas, impedem que microrganismos invadam tecidos profundos ou mesmo a corrente sanguínea.

**Carga fúngica:** como em toda infecção, a carga (quantidade) do patógeno é um fator essencial para o desenvolvimento de doenças. Quando *C. albicans* prolifera muito, é mais difícil para o nosso sistema imune controlar o crescimento do fungo, e pode ser necessário o uso de medicamentos. Alguns fatores



que podem induzir um maior crescimento de *C. albicans* incluem: alteração do pH local (com o uso de sabonetes no interior da vagina, por exemplo); diminuição de microrganismos competitivos (como no uso de antibióticos por períodos prolongados) e alterações hormonais (como na diabetes, ou em mulheres gestantes).

**Virulência:** a virulência é a capacidade do fungo de causar doença. Como mencionado anteriormente, os fatores de virulência de *C. albicans* incluem a produção de adesinas, que promovem a adesão das células fúngicas ao epitélio do hospedeiro; a formação de hifas filamentosas, que invadem o epitélio; a secreção de enzimas líticas, que causam dano ao tecido; e a formação de biofilmes, que são complexos, dinâmicos e difíceis de erradicar. Todas essas propriedades demonstram a capacidade de *C. albicans* de se adaptar, permitindo seu sucesso como comensal/patógeno humano.

## Fatores de risco associados à Candidíase



Imunidade baixa



Alterações hormonais

Tratamento prolongado com antibióticos



Hospitalização prolongada



A maioria dos quadros de candidíase são de infecção superficial, podendo acometer diversos sítios anatômicos, como boca, língua, garganta, pele, couro cabeludo, unhas e sistema genital. Essa micose acomete a superfície cutânea e/ou mucosas, levando à vermelhidão, dor, ardência e coceira. Em outros casos, a candidíase pode evoluir para um quadro sistêmico, em que o fungo alcança a circulação sanguínea e se estabelece em tecidos e órgãos profundos, como pulmões e rins. Indivíduos imunocomprometidos e pacientes hospitalizados por longos períodos são mais susceptíveis a esses quadros sistêmicos. Embora a candidíase sistêmica seja menos frequente, essa infecção pode ser fatal, especialmente nos casos de infecção resistente aos medicamentos disponíveis.

Quanto à sua origem, a candidíase pode ser endógena, quando a *Candida* é proveniente da microbiota natural, ou exógena, quando é adquirida do meio externo ou a partir do contato com outras pessoas. Além disso, a prática sexual, em suas diferentes modalidades, pode promover a colonização por espécies de *Candida* em locais que geralmente não possuem essa população, facilitando a infecção nesse novo sítio anatômico. Embora o contato sexual possa transmitir o fungo, o desenvolvimento da candidíase depende de outros fatores, como a imunidade do indivíduo. Ainda assim, é importante sempre usar proteção.

### ***Candidíase oral***

A candidíase oral é uma infecção causada por leveduras do gênero *Candida* na região da boca. A *C. albicans* habita a mucosa bucal como leveduras saprófitas,



fazendo parte da microbiota normal dos indivíduos saudáveis. No entanto, podem assumir a forma patogênica, levando ao aparecimento de lesões na língua e na parte interna das bochechas.

Além disso, a infecção oral pode ser porta de entrada para o estabelecimento do fungo em sítios mais profundos, como a garganta e o esôfago. A apresentação mais conhecida da candidíase oral é a sua forma pseudomembranosa, conhecida popularmente como “sapinho”. Nessa infecção, a lesão se caracteriza pela formação de pontos ou placas com coloração

que vai do branco ao creme, e que, quando removida, apresenta uma base avermelhada. Alguns dos fatores que predispoem a candidíase oral são a idade (recém-nascidos e idosos); uso de próteses dentárias; uso de spray esteroide (tratamento de asma); tabagismo; alterações de barreira de mucosa; alterações salivares, hormonais, nutricionais e imunológicas. Em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), quadros de candidíase oral são considerados um marcador da progressão da infecção pelo vírus.

### ***Candidíase vulvovaginal***

A candidíase vulvovaginal é uma das infecções fúngicas mais comuns, e estima-se que cerca de 75% das mulheres irão apresentar ao menos um episódio

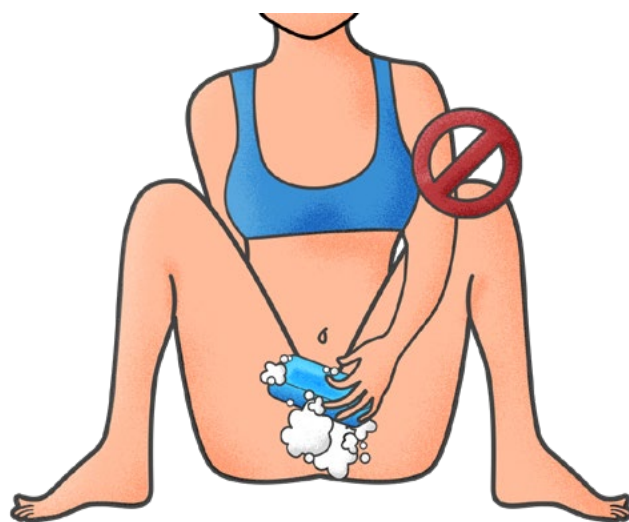


dessa infecção ao longo de suas vidas. Existe ainda a candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), uma forma menos comum, caracterizada pela ocorrência de pelo menos quatro episódios sintomáticos no período de um ano. A CVVR afeta principalmente as mulheres em idade reprodutiva, independentemente de classe social ou etnia.

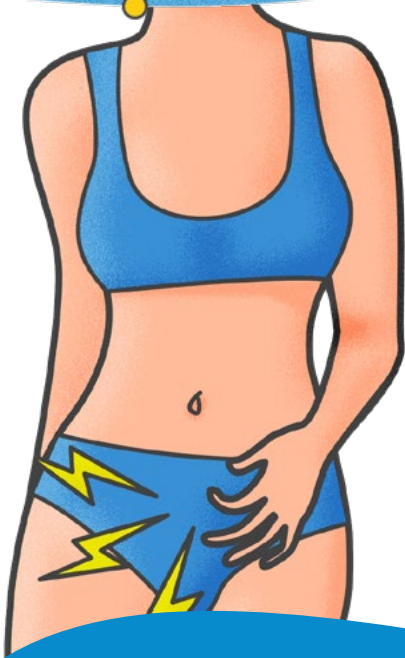
Como mencionado anteriormente, *C. albicans* pode fazer parte da microbiota vaginal saudável. Dessa forma, o quadro infeccioso sintomático não é induzido pela aquisição do fungo, mas sim por um desbalanço da microbiota vaginal, favorecendo a proliferação demasiada desse fungo. Não é claro o que desencadeia a CVVR, mas alguns

fatores predisponentes incluem o estresse, maus hábitos de higiene, o uso excessivo de alguns antibióticos ou corticoides, gravidez e alterações do sistema imunológico.

**Além disso, o uso de produtos de higiene no interior da cavidade vaginal pode alterar o pH local e favorecer a ocorrência da candidíase.**







Os sintomas de candidíase vaginal incluem coceira intensa e sensação de ardência na região íntima, presença de corrimento de coloração branca e dor durante o ato sexual. Quando qualquer um desses sinais forem perceptíveis, recomenda-se que a mulher consulte um ginecologista para que seja iniciado o tratamento adequado.

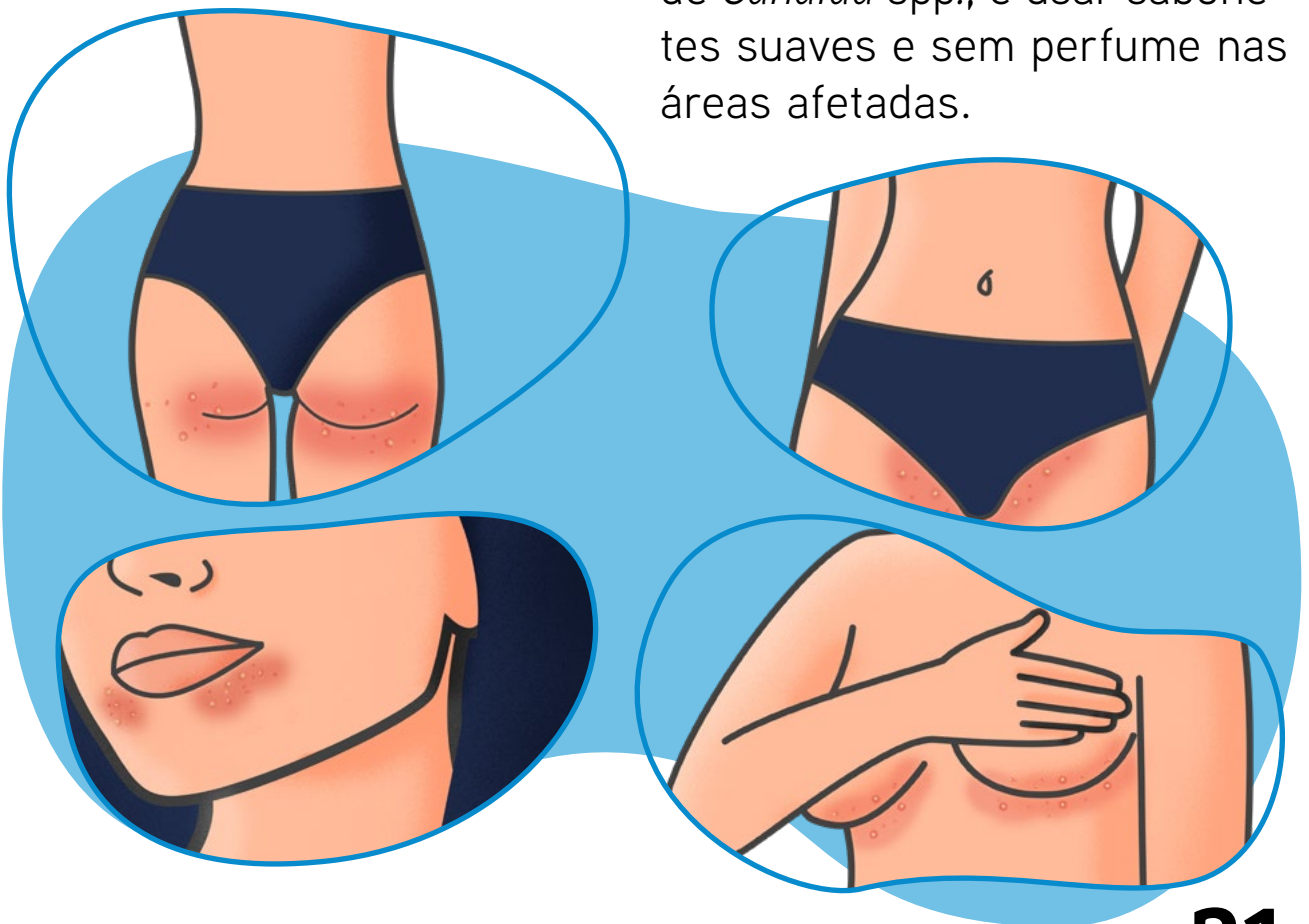
### Você sabia?

A candidíase vulvovaginal acontece devido a um desequilíbrio da microbiota vaginal, o que conseqüentemente, favorece a proliferação exacerbada de *Candida* spp. no local. Fatores como desequilíbrio hormonal, diabetes, uso prolongado de antibióticos sistêmicos, ou mesmo o uso de sabonetes no interior da vagina podem desencadear episódios de candidíase. Para o Ministério da Saúde, a candidíase vulvovaginal não é considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST), já que o fungo vive naturalmente na microbiota vaginal, mesmo em mulheres saudáveis (assintomáticas).

## ***Candidíase cutânea***

A candidíase cutânea é caracterizada pela formação de erupções cutâneas vermelhas e pruriginosas (com sensação de coceira) que se manifestam principalmente nas dobras da pele, podendo se espalhar para outras áreas do corpo. Geralmente ocorre em áreas quentes e úmidas como axilas, virilhas e na região abaixo das mamas. Os sinais e sintomas incluem vermelhidão, erupção cutânea, inchaço e escaras.

Em casos simples, a candidíase cutânea pode ser evitada e tratada com alguns cuidados básicos, dos quais o mais importante é a higiene adequada. Deve-se lavar a pele regularmente e secar corretamente; evitar o uso de roupas úmidas por longos períodos, como as roupas de banho ou de treino suadas; reduzir a quantidade de açúcar em sua dieta, pois níveis elevados de açúcar contribuem para a proliferação de *Candida spp.*; e usar sabonetes suaves e sem perfume nas áreas afetadas.



## Você sabia?

A candidíase mucocutânea crônica (CMC) é caracterizada por infecções crônicas, persistentes, causadas por espécies de *Candida* na pele, unhas e mucosas do corpo. A maioria dos casos de CMC está associada a uma condição de base, como infecção por HIV, ou terapia prolongada com antibióticos e esteroides. Em casos raros, a CMC pode ser desencadeada por distúrbios genéticos, como na poliendocrinopatia autoimune candidíase-distrofia ectodérmica (APECED), em que há uma combinação de distúrbios endócrinos e imunológicos. O tratamento da CMC de base genética é desafiador, e pode incluir o uso de medicamentos antifúngicos, imunoterapia, e suplementação nutricional e hormonal.

### ***Candidíase sistêmica***

A candidíase sistêmica é uma infecção causada pela presença de espécies de *Candida* no sangue ou em outros locais normalmente estéreis como por exemplo, líquidos pleural e peritoneal. Trata-se de uma condição grave, com alta prevalência em unidades de terapia intensiva (UTI).

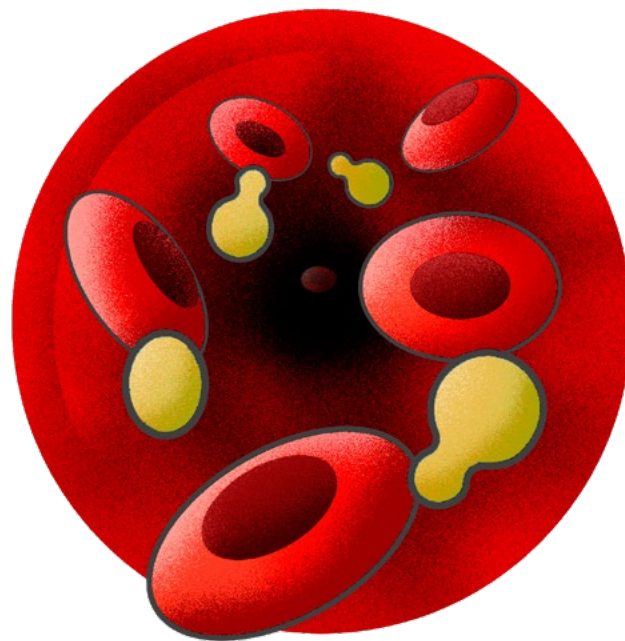
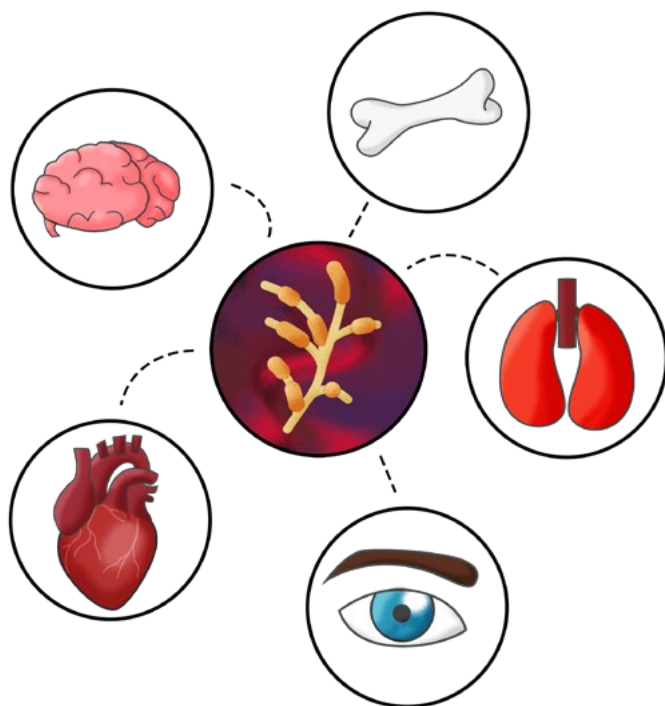
A candidíase sistêmica pode ter fonte endógena, quando o

agente infeccioso é proveniente da microbiota normal do indivíduo. A infecção também pode ocorrer por via exógena, pela qual os fungos chegam ao paciente a partir de fontes externas através de mãos de profissionais de saúde colonizadas com *Candida* spp.; através da utilização de dispositivos



intravasculares (cateter); implante de próteses contaminadas; ou por infusões parenterais contaminadas. É possível também haver contaminação através de mais de um desses mecanismos simultaneamente.

A candidíase invasiva, geralmente ocorre pela disseminação hematogênica (através do sangue) e pode afetar qualquer órgão, sendo a retina, os rins, o fígado, o baço, os ossos e o sistema nervoso central os mais afetados.



Os sinais da candidíase sistêmica variam de acordo com a carga fúngica e o local de maior comprometimento. Os sintomas clínicos são inespecíficos, variando desde febre, fadiga, confusão mental e ansiedade até taquicardia, calafrios, hipotensão e outros.

Alguns fatores de risco relacionados à candidíase sistêmica incluem queimaduras extensas; imunodepressão; cirurgia abdominal recente; uso de cateteres venosos centrais; nutrição parenteral; uso prolongado de

múltiplos antibióticos de amplo espectro; entre outros. Assim, é necessário identificar esses fatores a fim de minimizar a exposição dos pacientes, possibilitando a prevenção ou o diagnóstico precoce da candidíase sistêmica.

## Referências

BARBEDO, L. S. *et al.* Candidíase. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, vol. 22, p. 22–38, 2010. Available at: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>.

HOLANDA, A. A. R. de *et al.* Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, vol. 29, no. 1, 2007. DOI 10.1590/S0100-72032007000100002.

HUMBERT, L.; CORNU, M. *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. **Frontiers in Immunology**, vol. 9, 2018. DOI 10.3389/fimmu.2018.02570.

PEIXOTO, J. V. *et al.* Candidíase: uma revisão de literatura. **Braslian Journal of Surgery and Clinical Research**, 2014. Available at: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>.

SOBEL, J. D. Vulvovaginal candidosis. **The Lancet**, vol. 369, no. 9577, p. 1961–1971, 2007. DOI 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.



# 3 | Tratamento da Candidíase



### 3.

## Tratamento da candidíase

Os medicamentos que têm como objetivo o tratamento de infecções causadas por fungos, como as espécies de *Candida*, são chamados de antifúngicos. O arsenal medicamentoso de antifúngicos com espectro de ação frente às espécies de *Candida* abriga algumas classes de compostos, tais como os polienos, azóis, equinocandinas e antimetabólitos como a flucitosina. Esses medicamentos apresentam eficácia variada, a depender de fatores como sítio de infecção e a sensibilidade

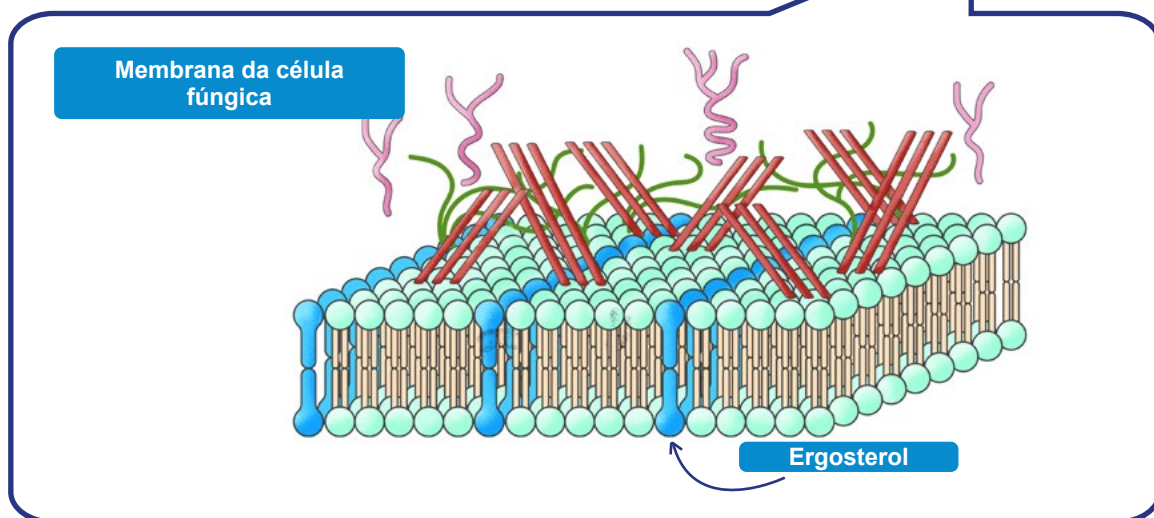
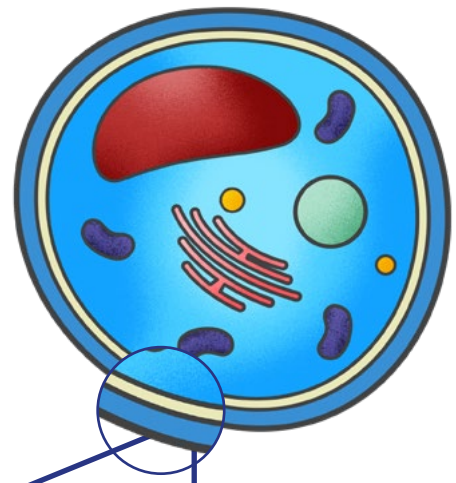
das espécies envolvidas.

Contudo, considera-se que essa terapia é limitada em virtude de problemas relacionados às características dos próprios fármacos, tais como toxicidade, falta de especificidade, e a possibilidade de desenvolvimento de resistência – fator esse também associado ao uso exagerado de alguns desses fármacos.

O antifúngico que é amplamente prescrito para o tratamento de infecções causadas por *C.*

*albicans* é o fluconazol, sendo este pertencente à classe dos azóis.

Os **azóis** são medicamentos que inibem a biossíntese do ergosterol, um componente da membrana celular dos fungos, atuando como inibidores da enzima esterol 14- $\alpha$ -demetilase. Como resultado da inibição da síntese do ergosterol, há uma redução do crescimento fúngico, devido a alterações na estrutura e função da membrana celular. Esses medicamentos foram descobertos em meados dos anos 1960, e desde então são utilizados na prática clínica como medicamentos de primeira escolha para fins de eliminação de *Candida* spp.



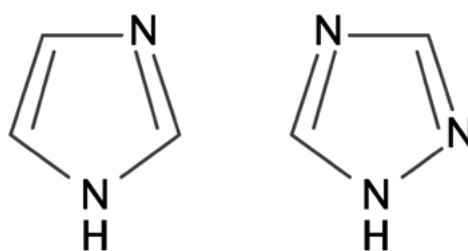


## Você sabia?

Nos últimos anos a incidência e gravidade das infecções fúngicas tem aumentado. Esse fato pode ser explicado devido aos fatores relacionados à imunossupressão, como observado em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS) e câncer, bem como avanços das tecnologias médicas que promovem o prolongamento da vida dos pacientes, que corroboram para o surgimento de infecções fúngicas graves. Assim, indivíduos com essas características estão mais vulneráveis a fatores de risco que podem contribuir para uma piora no seu prognóstico, aumentando consideravelmente o risco de adquirir infecções fúngicas, assim como infecções hospitalares, que podem ou não ser resistentes aos medicamentos atualmente empregados na terapia.

Dentro da grande classe dos azóis, existem outras duas subclasses diferentes de fármacos, os imidazóis e triazóis. É importante enfatizar que embora eles tenham mecanismos de ação semelhantes, seus usos terapêuticos variam. De forma geral, os imidazóis são administrados por via tópica para fins de eliminação de infecções cutâneas (pele e mucosas), enquanto

os triazóis são utilizados por vias sistêmicas (intravenosa ou oral) para fins profiláticos e de tratamento.



Estrutura básica dos azóis



## Você sabe por que os azóis não interferem nas nossas células?

As células fúngicas possuem em sua estrutura componentes como a quitina, glucana, manana e ergosterol, mas esses componentes estão ausentes nas células do corpo humano. Em vez do ergosterol, as células humanas possuem o colesterol. Como essas duas moléculas são estruturalmente distintas, as nossas células não são atingidas pelos antifúngicos azóis.

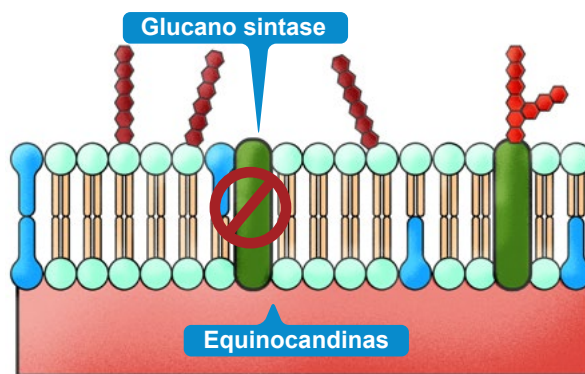
**Miconazol:** esse é um dos antifúngicos mais conhecidos e tem várias apresentações, tais como pomadas, pó, spray, creme, podendo ser utilizado para infecções na pele, boca e região genital.

**Voriconazol:** esse medicamento tem amplo espectro antifúngico e disponibilidade em forma oral e intravenosa. Porém, seus efeitos adversos em altas concentrações são significativos, como por exemplo, alucinações visuais e auditivas, além de indução de danos no fígado.

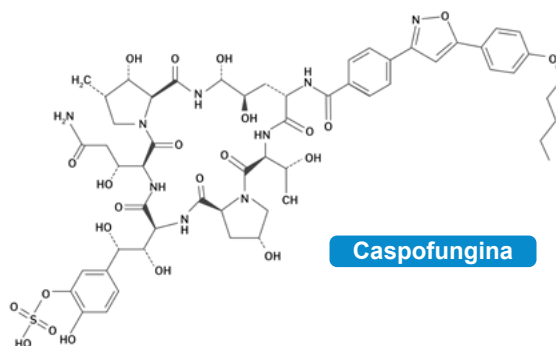
**Fluconazol:** primeiro membro da classe dos triazóis a ser sintetizado. Embora ele seja o menos ativo de todos desse grupo, é amplamente utilizado na prática clínica para tratar infecções causadas por *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *Cryptococcus neoformans*. As vias de administração do fluconazol são a intravenosa e a oral. Vale ressaltar que seu uso deve ser cauteloso em pacientes com disfunções hepáticas e renais, pois esse medicamento pode induzir hepato e nefrotoxicidade.

**Itraconazol:** esse medicamento tem um maior espectro de ação, quando comparado com o fluconazol, mas é menos utilizado como primeira escolha em virtude dos seus efeitos adversos. O itraconazol está disponível em duas formas, cápsula e solução oral. É recomendado que a cápsula seja ingerida de forma exclusiva com alimentos ou bebidas ácidas, a fim de aumentar sua absorção; enquanto a solução oral deve ser utilizada com o estômago vazio, porque a alimentação reduz sua absorção.

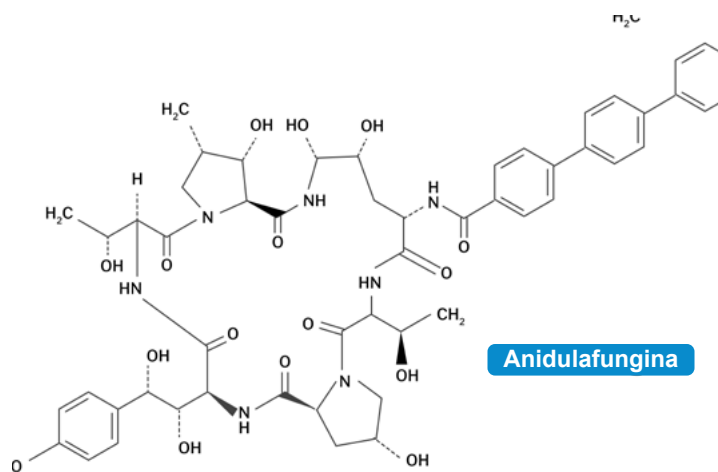
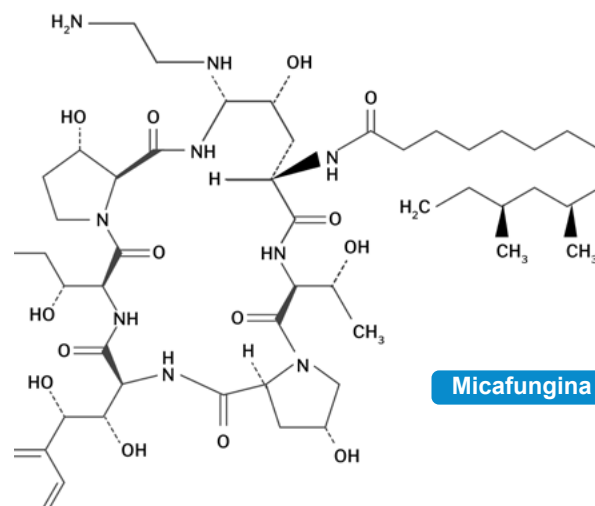
**Equinocandinas:** esse medicamento tem sua ação através da interferência na síntese da parede fúngica por inibir a síntese de 1,3- $\beta$ -glucano, levando à lise e morte celular. As equinocandinas são bem ativas para a maioria das espécies de *Candida*, incluindo as resistentes aos azóis, porém só estão disponíveis na forma intravenosa.



**Caspofungina:** membro da classe das equinocandinas. É o medicamento de primeira escolha para pacientes que tenham infecções invasivas causadas por *Candida* spp. Se o paciente tiver problemas hepáticos ela deve ter a dose ajustada.

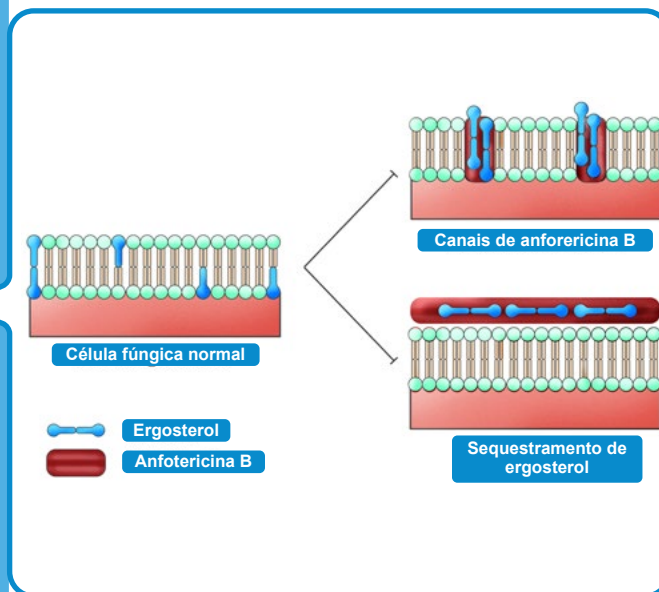


Novos medicamentos foram sintetizados para a classe das equinocandinas, sendo eles a micafungina e a anidulafungina, utilizadas frequentemente em casos de candidemia (presença de *Candida* spp. no sangue), além de profilaxia em pacientes que serão submetidos a transplante de células-tronco. Ambas podem ser administradas em pacientes com disfunções hepáticas, pois não são hepatotóxicas.

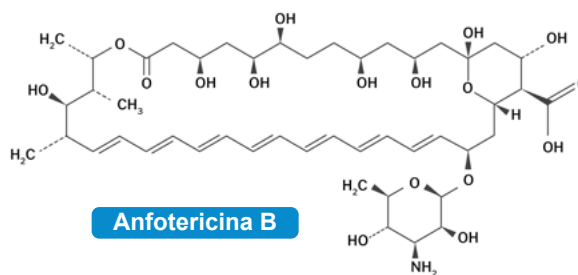




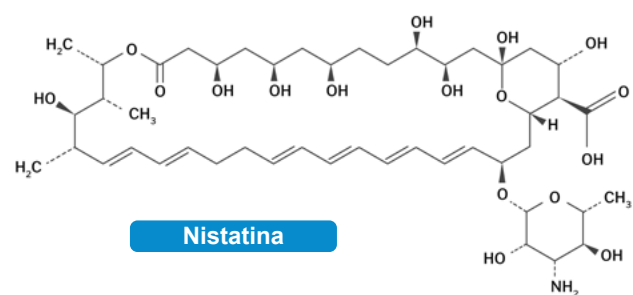
**Polienos:** grupo de antifúngicos oriundos de fungos da espécie *Streptomyces*. Dentro dessa grande classe estão dois medicamentos que são amplamente aplicados na clínica, a **anfotericina** e a **nistatina**. O mecanismo de ação desses fármacos ocorre por meio da ligação com os ergosteróis, induzindo a formação de poros na superfície da célula fúngica. Isso causa aumento da permeabilidade da membrana plasmática, que leva ao extravasamento do conteúdo celular para o meio externo, resultando na morte do fungo.



**Anfotericina B:** é o principal membro dos polienos, sendo indicado para casos em que há risco de vida do paciente, embora seja um medicamento tóxico. O seu espectro de ação é amplo, incluindo a espécie *C. albicans*, e sua administração é intravenosa por infusão lenta.



**Nistatina:** é bem conhecida na prática odontológica, pois pode ser administrada na cavidade oral para o tratamento de infecções fúngicas orais. Além disso, ela também pode ser utilizada por via tópica para tratar candidíase vulvovaginal e cutânea. Não existem formulações intravenosas ou intramusculares de nistatina, pois ela é altamente tóxica se administrada por essas vias, podendo-se destacar a nefrotoxicidade.



## AmBisome, uma alternativa para reduzir a toxicidade da anfotericina B

Levando em consideração a alta toxicidade renal causada pela anfotericina B, pesquisadores desenvolveram na década de 1990 um nanossistema (AmBisome) que utiliza lipossoma para carrear esse medicamento. A anfotericina B no AmBisome é transferida seletivamente para a membrana celular do fungo aumentando de forma significativa a sua eficácia clínica, reduzindo a frequência de administração de doses, consequentemente reduzindo sua toxicidade.

## Referências

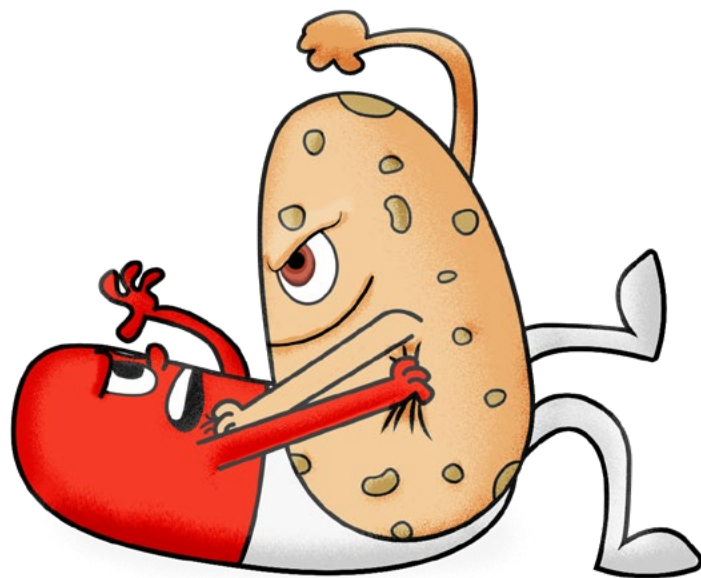
- BELLMANN, R. *et al.* Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. **Infection**, vol. 45, no. 6, p. 737–779, 2017. DOI 10.1007/s15010-017-1042-z.
- BERTO, C. *et al.* Bases da resistência antifúngica: uma revisão comentada. **Revista Uningá**, vol. 55, no. 3, p. 52–71, 2018. DOI 10.46311/2318-0579.55.eUJ773.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 3.916, de 30 de Outubro de 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1998. Available at: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916\\_30\\_10\\_1998.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html)
- HEALEY, K. R. *et al.* Fungal Resistance to Echinocandins and the MDR Phenomenon in *Candida glabrata*. **Journal of Fungi**, vol. 4, no. 3, p. 105, 2018. DOI 10.3390/jof4030105.
- HOUŠŤ, J. *et al.* Antifungal Drugs. **Metabolites**, vol. 10, no. 3, p. 106, 12 Mar. 2020. DOI 10.3390/metabo10030106.
- KRISTANC, L. *et al.* The pore-forming action of polyenes: From model membranes to living organisms. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, vol. 1861, no. 2, p. 418–430, 2019. DOI 10.1016/j.bbamem.2018.11.006.
- PRISTOV, K. E. *et al.* Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, vol. 25, no. 7, p. 792–798, 2019. DOI 10.1016/j.cmi.2019.03.028.
- WHALEY, S. G. *et al.* Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* Candida Species. **Frontiers in Microbiology**, vol. 7, no. JAN, 2017. DOI 10.3389/fmicb.2016.02173.



# **4** | **Resistência aos antimicrobianos**

## 4. Resistência aos antimicrobianos

A resistência antimicrobiana pode ser definida como o desenvolvimento de mecanismos que garantem ao microrganismo uma proteção contra agentes antimicrobianos. Apesar de ser um processo natural, há evidências de que o uso indiscriminado de antimicrobianos é uma das principais causas que aceleram a resistência antimicrobiana. Os microrganismos, incluindo os fungos, sofrem mutações genéticas de forma aleatória. Essas mutações podem ser neutras e não afetar o seu desenvolvimento, ou podem ser positivas e conferir vantagem ao microrganismo. É como uma “loteria” genética. Em meio a tantas possibilidades de mutações, alguns

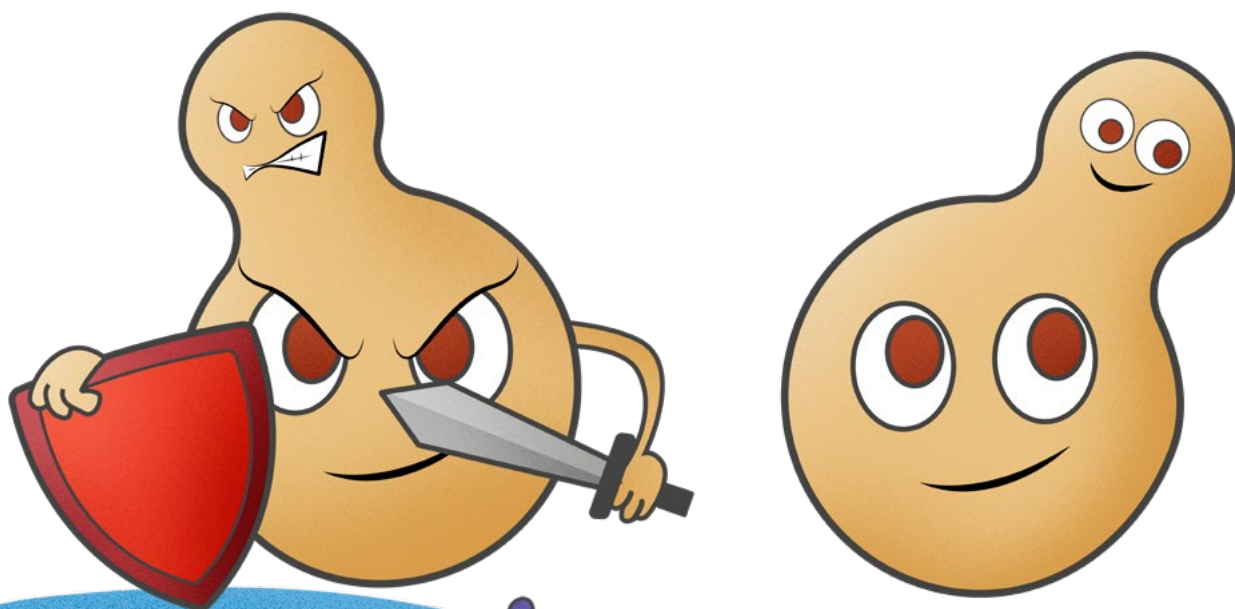


microrganismos eventualmente desenvolvem mutações que, coincidentemente, os protegem da ação de agentes antimicrobianos. Por ser um processo aleatório, podem existir mutações que promovem proteção contra fármacos que ainda nem foram descobertos pelos humanos!



Os fármacos antimicrobianos representam uma grande evolução da medicina, tornando possível a cura de infecções que poderiam até mesmo ser letais. Todavia, a resistência antimicrobiana é uma grande ameaça porque introduz a possibilidade de infecções para as quais não há tratamento. Quando uma pessoa adoece de um quadro infeccioso, a administração de um medicamento adequado (antibiótico para infecção bacteriana, antiviral para viroses, antifúngico para infecções fúngicas) vai

agir eliminando o microrganismo patogênico. Todavia, devido à “loteria” genética, pode ser que algumas células microbianas ali presentes carreguem uma mutação que as torna resistentes ao medicamento utilizado, e elas não serão eliminadas. Nesse cenário, o tratamento foi capaz de eliminar os microrganismos susceptíveis, mas acabou selecionando aqueles que são resistentes, que agora poderão proliferar mais do que o normal, porque não precisam mais competir com os microrganismos





susceptíveis. Em outras palavras, o quadro de infecção que antes era causado por uma população mista, com muitos microrganismos susceptíveis e alguns poucos resistentes, agora tem somente os microrganismos com perfil de resistência ao tratamento.

Quando microrganismos resistentes se tornam mais abundantes no ambiente ou na comunidade, há um maior risco de que as pessoas adquiram uma infecção resistente – que não pode ser tratada por um ou mais medicamentos disponíveis. Por isso, é importante utilizar agentes antimicrobianos com cautela e de forma adequada, seguindo todo o curso do tratamento de acordo com a recomendação médica. Ao utilizar esses medicamentos por conta própria ou de forma inadequada, as pessoas estão estimulando o surgimento de resistência, pois esse medicamento pode não eliminar o fungo completamente, e ainda selecionar os mais resistentes e adaptados geneticamente.

## Você sabia sobre o uso de antifúngicos na agricultura?

Os agentes antifúngicos, como os azóis por exemplo, são extensivamente utilizados no controle de pragas na agricultura. Assim como na medicina, o uso desses agentes nos campos também promove a seleção de fungos resistentes, a exemplo de espécies de *Candida*, as quais podem ser encontradas no solo e nas plantas. A regulação do uso de antifúngicos na agricultura é uma medida imprescindível para o controle da resistência antifúngica, de forma a preservar a segurança alimentar e a saúde pública em todo o mundo.

Falhas nos tratamentos e o prolongamento ou interrupção do uso de antifúngicos são fatores que aceleram a resistência antimicrobiana que, por sua vez, envolve mecanismos moleculares intrínsecos ou extrínsecos.

### ***Resistência intrínseca***

É representada por uma resistência inata que existe antes da exposição ao agente antifúngico. O termo resistência intrínseca costuma ser usado quando todos os isolados conhecidos de uma espécie apresentam o perfil de resistência, a exemplo da resistência de *C. krusei* ao fluconazol. A resistência a esse fármaco também tem sido prevalente nas espécies *C. glabrata* e *C. auris*. No caso da resistência intrínseca, a determinação da espécie causadora da infecção pode orientar a escolha do tratamento, excluindo os

fármacos que não têm efeito na espécie identificada. Exemplos de mecanismos de resistência intrínseca incluem modificação de alvos moleculares, redução da permeabilidade celular, e expressão aumentada de bombas de efluxo (reduzindo a concentração do fármaco dentro da célula fúngica). A formação de biofilme também pode ser considerada um mecanismo de resistência intrínseca, já que a matriz extracelular ali presente atua como uma barreira física para a penetração do fármaco, exigindo doses maiores no tratamento.

### ***Resistência extrínseca***

Também chamada de resistência adquirida, ocorre quando os microrganismos sofrem mutações após exposição prévia a um agente antifúngico, ou quando trocam informações genéticas

uns com os outros, adquirindo perfil de resistência. Na resistência adquirida, uma mesma espécie fúngica pode ter isolados susceptíveis e outros resistentes. Nesse caso, o teste de susceptibilidade a antifúngicos (antifungigrama) é particularmente importante, uma vez que a determinação da espécie causadora da infecção não garante que o tratamento de escolha irá funcionar para o isolado daquele paciente específico. A resistência adquirida é comum, por exemplo, em pacientes com HIV recebendo tratamento prolongado para candidíase oral. Os mecanismos envolvidos podem incluir, por exemplo, a modificação ou expressão aumentada de alvos moleculares, e o aumento da expressão de bombas de efluxo (proteínas transmembranares que permitem o transporte de substâncias).

### Você sabia?

Embora *Candida albicans* seja a espécie mais comum em casos de candidíase, espécies não-*albicans* tendem a ser menos suscetíveis, ou adquirem resistência mais facilmente aos antifúngicos. *C. glabrata*, por exemplo, tem alta taxa de resistência ao fluconazol. Por esse motivo, as equinocandinas são os medicamentos de escolha para tratar infecções causadas por essa espécie, e o surgimento de isolados resistentes a essa classe de antifúngico é uma grande preocupação. Além disso, fungos resistentes a múltiplas classes de fármacos têm surgido. Infecções sistêmicas causadas por *C. auris* são muito perigosas, uma vez que a maioria dos fungos dessa espécie são resistentes ao fluconazol e à anfotericina B, e podem desenvolver resistência às equinocandinas durante tratamentos prolongados no hospital.



## ***Mecanismos relacionados à resistência antifúngica***

A resistência antifúngica é todo mecanismo molecular que permite a sobrevivência e proliferação do fungo na presença do agente antifúngico. Alguns desses mecanismos já são conhecidos e são listados a seguir:

**Produção de bomba de efluxo:** Os mecanismos atribuídos à resistência aos medicamentos da classe dos azóis, tanto em *C. albicans* como em espécies não-*albicans*, estão associados principalmente à expressão aumentada de bombas de efluxo que expulsam o fármaco da célula. Esse mecanismo pode ocorrer isoladamente ou em conjunto com outros. A expressão da bomba de efluxo resulta na baixa concentração do fármaco no interior da célula fúngica, levando a uma ineficiência na ação do fármaco, conseqüentemente à resistência ao tratamento.

**Mutações genéticas:** As mutações genéticas podem alterar os sítios alvos de fármacos ou aumentar a expressão de enzimas, diminuindo a atividade antifúngica. Por exemplo, o gene FKS, codificante da enzima 1,3- $\beta$ -glucano sintase, pode sofrer mutações as quais reduzem o efeito das equinocandinas; e mutações nos genes ERGs estão associados à resistência aos polienos, uma vez que ocorre uma diminuição da expressão do alvo de ação desses fármacos. Dessa forma, os isolados de *Candida* spp. que apresentam um teor mais baixo de ergosterol tendem a ser resistentes ao polienos.

**Biofilmes:** A formação de biofilme pelas espécies de *Candida* spp. também é citada como um importante mecanismo que reduz a ação dos antifúngicos azólicos, sendo um mecanismo de resistência comum também às demais classes de antifúngicos. Biofilmes apresentam uma estrutura bem consolidada, com uma população de células abundantes, imersas em uma matriz extracelular rica em polissacarídeos, que promove a ligação do biofilme a uma superfície (ex.: mucosa oral). Essa matriz é responsável por proteger os microrganismos, e reduz a penetração dos agentes antimicrobianos nas camadas mais profundas do biofilme.

### ***Implicações clínicas da resistência antifúngica***

A problemática relacionada à resistência dos fungos aos antifúngicos vem progredindo ao longo dos anos, o que é clinicamente importante em pacientes que necessitam de exposição prolongada ou que têm histórico de uso contínuo de antifúngicos. Além disso, um grande problema que acompanha o surgimento de infecções resistentes causadas por *C. albicans*, é o aumento de resistência em espécies não-*albicans*, como as mencionadas anteriormente.

Vale ressaltar que, pacientes imunocomprometidos podem precisar receber continuamente doses de manutenção para controlar a recorrência de infecções fúngicas, o que leva a uma terapia prolongada com níveis profiláticos, especialmente, do fluconazol. Isso resulta na exposição repetida da *Candida* spp. ao fármaco, favorecendo o desenvolvimento de resistência; também dificulta o tratamento de infecções causadas por *Candida* spp. e corrobora com futuras complicações clínicas, principalmente em indivíduos debilitados, podendo evoluir para um quadro de candidemia e óbito.

## ***Perspectivas de tratamentos para infecções fúngicas***

A procura por novos tratamentos antifúngicos busca o desenvolvimento de fármacos ou abordagens terapêuticas alternativas que tenham menores chances de promover a seleção de microrganismos resistentes, e que possuam menores efeitos adversos. Nessa perspectiva, novas abordagens biotecnológicas vêm sendo desenvolvidas, somando esforços para tratar essas infecções de importância clínica.

Para o tratamento da candidíase vulvovaginal, por exemplo, foi aprovado em 2022 pela agência norte-americana FDA (Food and Drug Administration) o uso comercial do Ibrexafungerp (Brexafemme), o primeiro antifúngico da classe triterpeno,

que age como inibidor da síntese de glucanos, polissacarídeo responsável pela síntese e manutenção da parede celular das leveduras. O Brexafemme é eficaz no tratamento de infecções resistentes aos fármacos convencionais, como as equinocandinas e os azóis.

Uma outra estratégia terapêutica em desenvolvimento inclui o uso de peptídeos antimicrobianos (AMPs), moléculas que compõem a defesa inata de microrganismos, plantas e animais. Exemplos de peptídeos antimicrobianos em desenvolvimento incluem o ToAP-2, derivado de AMPs presentes em escorpião, e o PAC-113, derivado da histatina-5, molécula presente na saliva humana. Em ensaios

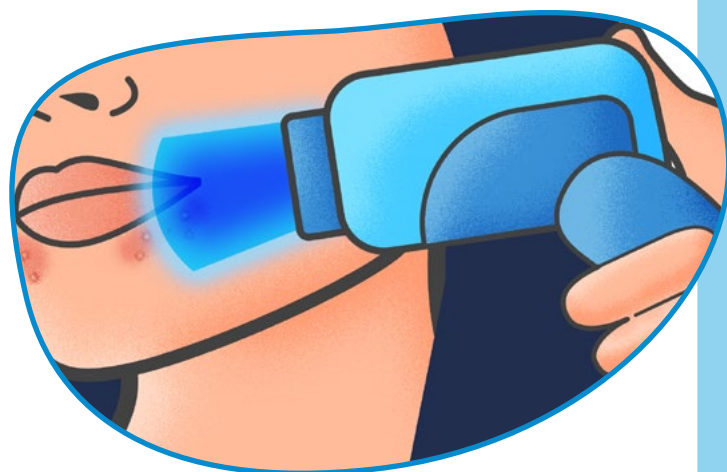


pré-clínicos in vivo, o ToAP-2 revelou eficácia no combate a leveduras e biofilmes de *C. albicans*, através de alterações na morfologia dessas células, bem como rupturas na membrana plasmática. Já o PAC-113, desenvolvido pela empresa Pacgen, teve a fase II (realizada em portadores da doença) de seus testes clínicos concluída. O peptídeo foi testado na forma de um enxaguante bucal para o tratamento de candidíase oral em pacientes com HIV. Há ainda estudos focando no desenvolvimento de candidatos vacinais para o tratamento da candidíase, a exemplo da vacina NDV-3A, baseada na proteína Als3, presente na superfície celular de *C. albicans*. NDV-3A

apresentou resultados promissores em um estudo de fase II para o tratamento de candidíase vulvovaginal recorrente, induzindo aumento da produção de anticorpos contra o antígeno Als3 e reduzindo a frequência de episódios da infecção em mulheres vacinadas. A formulação também mostrou ação contra *C. auris* em ensaios in vitro avaliando o efeito de anticorpos desenvolvidos por camundongos vacinados com NDV-3A. Esses achados são particularmente relevantes considerando a ameaça imposta pelos isolados de *C. auris* multirresistentes.

Outras abordagens tecnológicas vêm sendo desenvolvidas e por sua vez, a biofotônica também está sendo explorada para o tratamento de infecções superficiais causadas pelo gênero *Candida*.

**A inativação fotodinâmica (IF), usa a luz em uma faixa específica de comprimento de onda para ativar um composto químico chamado fotossensibilizador. A faixa de comprimento de onda da luz vai depender do fotossensibilizador escolhido.**



Essa ativação induz um estresse oxidativo no local de aplicação, levando à morte do microrganismo. Frente aos tratamentos atuais, a IF possui as vantagens de ser um tratamento local, reduzindo os efeitos adversos, e até o momento não há relatos de indução de seleção de resistência adquirida após o tratamento.

Dentre os estudos clínicos explorando a IF, destaca-se a aplicação de fotossensibilizadores como o azul de metileno e a fotoditazina para o tratamento de candidíase oral em pacientes imunocomprometidos. Embora sejam estudos iniciais, a IF tem promovido a redução de lesão e alívio de sintomas nesses pacientes, e, também, tem potencial para ser utilizada em combinação com fármacos convencionais.

## Referências

ALVES, F. *et al.* A randomized clinical trial evaluating Photodithazine-mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy as a treatment for Denture stomatitis. **Photo-diagnosis and Photodynamic Therapy**, vol. 32, p. 102041, 2020. DOI 10.1016/j.pdpdt.2020.102041.

DO NASCIMENTO DIAS, J. *et al.* Mechanisms of action of antimicrobial peptides ToAP2 and NDBP-5.7 against *Candida albicans* planktonic and biofilm cells. **Scientific Reports**, vol. 10, no. 1, p. 10327, 2020. DOI 10.1038/s41598-020-67041-2.

DU, M.; XUAN, W. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy for oral *Candida* infection in adult AIDS patients: A pilot clinical trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, vol. 34, p. 102310, 2021. DOI 10.1016/j.pdpdt.2021.102310.

EDWARDS, J. E. *et al.* A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis—A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 66, no. 12, p. 1928–1936, 2018. DOI 10.1093/cid/ciy185.



## Referências

FISHER, M. C. *et al.* Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. **Science, United States**, vol. 360, no. 6390, p. 739–742, 2018. DOI 10.1126/science.aap7999.

KOO, H. B. *et al.* Antimicrobial peptides under clinical investigation. **Peptide Science**, vol. 111, no. 5, 2019. <https://doi.org/10.1002/pep2.24122>.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 46871657, Ibrexafungerp. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibrexafungerp>.

PEREA, S. *et al.* Antifungal Resistance in Pathogenic Fungi. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 35, no. 9, p. 1073–1080, 2002. DOI 10.1086/344058.

PFALLER, M. A. *et al.* Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997–2016. **Open Forum Infectious Diseases**, vol. 6, no. Supplement\_1, p. S79–S94, 2019. DOI 10.1093/ofid/ofy358.

PRISTOV, K. E. *et al.* Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, vol. 25, no. 7, p. 792–798, 2019. DOI 10.1016/j.cmi.2019.03.028.

## Referências

REVIE, N. M. *et al.* Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. **Current Opinion in Microbiology**, vol. 45, p. 70–76, 2018. DOI 10.1016/j.mib.2018.02.005.

SINGH, S. *et al.* The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection. **PLOS Pathogens**, vol. 15, no. 8, p. e1007460, 2019. DOI 10.1371/journal.ppat.1007460.

SOUZA, S. O. *et al.* Photoinactivation of Yeast and Biofilm Communities of *Candida albicans* Mediated by ZnTnHex-2-PyP4+ Porphyrin. **Journal of Fungi**, vol. 8, no. 6, p. 556, 2022. DOI 10.3390/jof8060556.

SOUZA, T. H. S. *et al.* Advances on antimicrobial photodynamic inactivation mediated by Zn(II) porphyrins. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, vol. 49, no. 100454, 2021. DOI 10.1016/j.jphotochemrev.2021.100454.

# Agradecimentos

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Edital FACEPE 07/2022 - Cientistas Inovadoras 2022 (APQ-0287-4.03/22). Os autores também agradecem ao suporte da FACEPE (APQ-0573-2.09/18) e CNPq (406450/2021-8).



RFB Editora  
Home Page: [www.rfbeditora.com](http://www.rfbeditora.com)  
Email: [adm@rfbeditora.com](mailto:adm@rfbeditora.com)  
WhatsApp: 91 98885-7730  
CNPJ: 39.242.488/0001-07  
Av. Governador José Malcher, nº 153, Sala 12,  
Nazaré, Belém-PA, CEP 66035065

