

# MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS

REZENDE, Catia<sup>1</sup>

SEGURA, Renata<sup>2</sup>

RIVA, Selma Bermejo Menechelli<sup>3</sup>

CASTRO, Valéria da Cruz Oliveira<sup>4</sup>

## RESUMO

As micoses humanas sistêmicas apresentam elevados índices de morbidade e mortalidade, considerada um importante problema de saúde pública no Brasil. Além destas patologias, as micoses superficiais que acometem pele e anexos, ocasionam desconforto estético para o paciente. O tratamento das micoses, em geral, é prolongado e apresenta efeitos colaterais, pois as células fúngicas apresentam semelhanças bioquímicas e fisiológicas com as células eucarióticas humanas. O arsenal de antifúngicos comercializados é restrito. Diante disto, é importante que o farmacêutico profissional seja comprometido com a prevenção e tratamento do paciente e compreenda os mecanismos de ação e resistência aos principais antifúngicos. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura, utilizando artigos atuais, em sites indexados abordando o assunto. Conclui-se que, os antifúngicos utilizados no tratamento das micoses apresentam graves efeitos colaterais e seu uso incorreto pode ocasionar resistência e interferir no prognóstico do paciente, ocasionando morbidades e mortalidade.

**Palavras chave:** micose, antifúngicos, ação.

## ABSTRACT

Human systemic mycoses have high morbidity and mortality, considered an important public health problem in Brazil. In addition to these pathologies, superficial mycoses that affect skin and appendages cause aesthetic discomfort for the patient. The treatment of mycoses in general is extended and presents side effects such as fungal cells exhibit physiological and biochemical similarities with human eukaryotic cells. The arsenal of antifungal marketed is

<sup>1</sup> Docente – UNIFEV – Centro Universitário de Votuporanga;

<sup>2</sup> Graduanda – Farmácia – UNIFEV – Centro Universitário de Votuporanga;

<sup>3</sup> Docente – UNIFEV – Centro Universitário de Votuporanga;

<sup>4</sup> Docente – UNIFEV – Centro Universitário de Votuporanga;

restricted. Given this, it is important that the pharmacist, professional committed to the prevention and treatment of the patient, understand the mechanisms of action and resistance of the main antifungal. The aim of this study was to conduct a literature review using current articles, indexed websites addressing the issue. It is concluded that the antifungal used in the treatment of mycoses have severe side effects, and their misuse can cause resistance and influence the prognosis of the patient, causing morbidity and mortality.

**Key words:** ringworm, antifungal, action.

## **INTRODUÇÃO**

Atualmente, há diferentes micoses humanas com diferentes índices de morbidade e mortalidade, variando desde micose superficial até sistêmica. O diagnóstico e tratamento precoce contribuem com o prognóstico do paciente. Algumas patologias apresentam maior incidência no Brasil pela presença de habitat natural do fungo e outros fatores de predisposição relacionados ao hospedeiro como a distribuição relacionada à região geográfica e ao nível socioeconômico, a ocupação profissional, os hábitos e os costumes individuais. O conhecimento dos mecanismos de ação dos antifúngicos é determinante para a escolha correta do melhor tratamento (CLINICAL KNOWLEDGE SUMMARIES, 2009; PERÓN; TEIXEIRA; SVIDZINSKI, 2005; LUPI; TYRING; MCGINNIS, 2005).

## **DESENVOLVIMENTO**

Para o desenvolvimento da pesquisa, descritores (micose, drogas, ação, antifúngicos) foram utilizados em bases de dados (Scielo, Pubmed, LILACS, BIREME) para a pesquisa de artigos. A seguir, estão descritos os mecanismos de ação dos principais grupos de antifúngicos utilizados no tratamento das micoses.

### **Poliênicos**

São antibióticos que possuem um grande anel lactônico macrocíclico. A estrutura ativa do anel macrolídeo é composta por uma parte rígida lipofílica e

flexível hidrofílica. Desta forma liga-se ao ergosterol na membrana celular fúngica formando poros que alteram diretamente a permeabilidade da membrana, fazendo com que ocorra a perda de proteínas, hidratos de carbono e, principalmente, íons potássio que causam a morte celular. Os principais componentes deste grupo são: a Anfotericina B e a Nistatina (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004; BOLARD; JOLY; YENI, 1993; FILIPPIN; SOUZA, 2006; PERES *et al.*, 2010).

### **Anfotericina B**

Agente antifúngico descoberto em 1956 por Gold e colaboradores e o primeiro a ser aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) (DISMUKES, 2000). É proveniente do actinomiceto *Streptomyces nodous*. Mesmo com alta toxicidade é o escolhido para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas. Para a diminuição dos efeitos colaterais é associado à fluocitosina, pois o sinergismo farmacológico entre as duas drogas faz com que a quantidade de anfotericina a ser administrada seja menor, gerando assim menos desconforto (GOLD *et al.*, 1956; SIDRIM; MOREIRA, 1999; VANDEPUTTE; WACHTEL; STILLER, 1956).

A figura representa a estrutura da Anfotericina B (AB) composta por 37 átomos de carbono formando um anel macrocíclico fechado por lactonização. Possui uma cadeia de duplas ligações conjugadas não-substituídas (heptaeno) e, na porção oposta, uma cadeia poli-hidroxilada com sete grupos hidroxila livres, tendo como característica ser anfipática. Nas extremidades da molecular tem resíduos micosamina (lactona) com um amino grupo livre formando uma cadeia lateral. A molécula tem aproximadamente 24 Å de comprimento, equivalendo à meia camada de fosfolipídio (GANIS *et al.*, 1971).

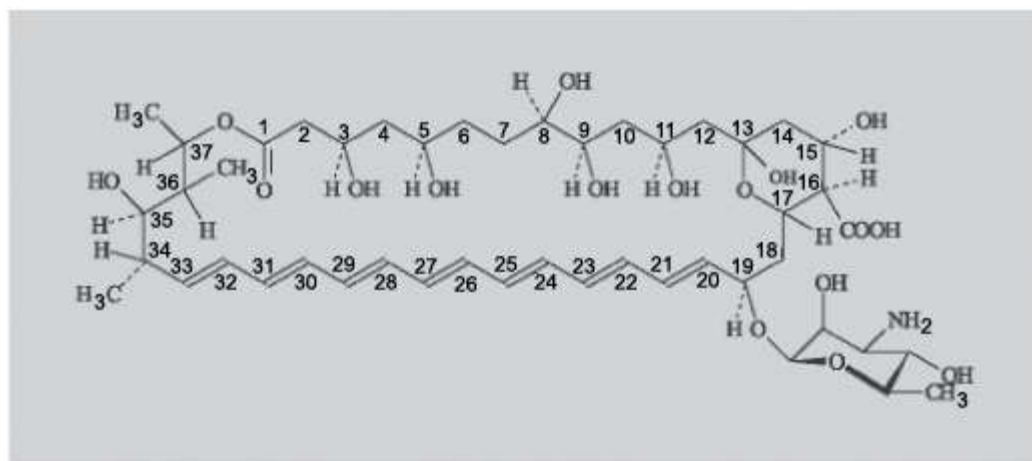


Figura 1 – Estrutura Química da Anfotericina B (Ganis *et al.*, 1971)

Em estudos realizados por Sokol-Anderson e colaboradores em 1986 e Beggs em 1994, mostraram que a AB em pequenas concentrações levavam a perda de 98% do conteúdo intracelular de potássio em culturas realizadas com *Candida albicans* (SOKOL-ANDERSON; BRAJTBURG; MEDOFF, 1986). Outros estudos ainda apontam danos oxidativos produzidos pela interação de AB com a membrana celular de eritrócitos e em leucócitos polimorfonucleares (PMN) (MARZZULLO; SOUZA; CAMPA, 1997).

Mesmo possuindo grande afinidade com o ergosterol, os efeitos colaterais se dão pela afinidade com o colesterol e pelos outros constituintes da membrana celular de mamíferos (HUANG *et al.*, 2002; MORIBE; MARUYAMA; IWATSURU, 1999; WHYTE; PETERSON; HARTSEL, 1989).

O uso de AB em pacientes imunodeprimidos merece atenção, uma vez que há interferência em propriedades de leucócitos, tais como: inibição da quimiotaxia, na produção de anticorpos nas propriedades funcionais dos leucócitos PMN e diminuição significativa da fagocitose (BERNAUDIN *et al.*, 1987; BOGGS; CHANG; GOUNDALKAR, 1991; JULLIEN *et al.*, 1991; PALLISTER, WARNOCK, 1989)

### Nistatina

Antifúngico descoberto a partir do *Streptomyces noursei*, tendo sua estrutura química semelhante a AB. Por ser levemente hidrossolúvel, atua lesando a membrana citoplasmática, perdendo íons potássio e levando a morte

celular. Por não apresentar absorção na mucosa, não é indicado no tratamento de micoses superficiais e candidíases (SANDE; MANDELL, 1987).

## **AZÓIS**

Esta classe de antifúngicos apresenta ação de largo espectro que atuam inativando a enzima C-14- $\alpha$ -desmetilase, interrompendo a síntese de ergosterol na membrana celular. Sua metabolização é predominante na via hepática. Os azóis são divididos em dois grupos: os imidazóis e os triazólicos (PALLISTER; WARNOCK, 1989). Descoberto em 1949, os imidazóis foram utilizados experimentalmente em 1967 pela primeira vez e atualmente se dispõe em uso sistêmico ou tópico para o tratamento de micoses. São componentes desse grupo: Miconazol, Clotrimazol, Cetoconazol, Econazol, Butoconazol, Oxiconazol (ALVES; LOPES; CURY, 1999; ARENAS, 1993; LACAZ; NEGRO, 1991).

Destacam-se no grupo dos triazólicos, o fluconazol e o itraconazol pelo largo espectro de ação e toxicidade reduzida. Também faz parte desse grupo o cetoconazol, o voriconazol, o posaconazol e o ravuconazol (ALVES; LOPES; CURY, 1999; ARENAS, 1993; LACAZ; NEGRO, 1991).

O mecanismo de ação ocorre pela inibição da síntese do ergosterol presente na membrana fúngica, importante para a integridade e na manutenção desta. A ação ocorre pela inibição do estero 14- $\alpha$ -desmetilase, que tem efeito tóxico, como mostra na figura abaixo, sendo parte também do metabolismo do colesterol em celular eucarióticas humanas, que esta associada ao citocromo P-450 e irá transformar o lanosterol em ergosterol. Desencadeará como consequência alterações na fluidez e permeabilidade da membrana citoplasmática, prejudicando diretamente a captação de nutrientes, inibindo o crescimento dos fungos, e podendo levar a necrose celular (ALVES; LOPES; CURY, 1999; RICHARDSON; WARNOCK, 1993).

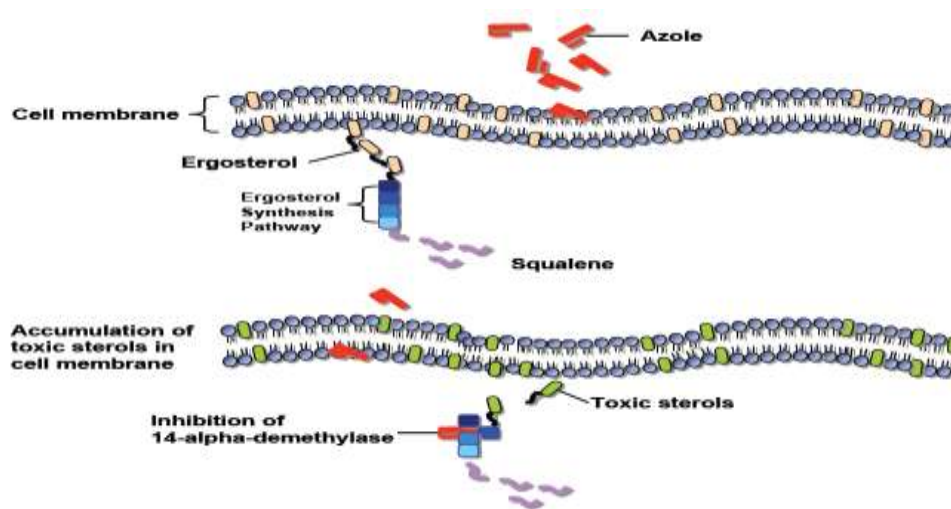


Figura 2 – Mecanismo de ação dos compostos azólicos (Van Den Bossche *et al.*, 1989)

Os antifúngicos azóis são utilizados no tratamento de micoses superficiais, mucocutâneas e sistêmicas, ocasionadas por leveduras ou fungos filamentosos (CHEN; SOBEL, 2005). O fluconazol tem excelente penetrabilidade no líquido, utilizado no tratamento de criptococose meníngea (CATALÁN; MONTEJO, 2006; KAUFFMAN; HAJJEH; CHAPMAN, 2000; PIERARD; ARRESE; PIERARD- FRANCHIMONT, 2000; ROCHETTE; ENGELEN; VANDEN BOSSCHEM, 2003; SIDRIM; MOREIRA, 1999; SCHUBACH *et al.*, 2004).

Clotrimazol é de uso tópico, uma vez que na forma sistêmica apresenta altos níveis de toxicidade é excelente para o tratamento de *Candida albicans* e usado também para o tratamento de vulvovaginites de origem fúngica, dermatomicoses e infecções oculares (CORELLI, 2008).

O voriconazol foi produzido recentemente e apresenta boa tolerabilidade pelos pacientes imunodebilitados no tratamento de micoses invasivas e sistêmicas (DENNING *et al.*, 2000; KAPPE, 1999; MANAVATHU *et al.*, 2000).

## ALILAMINAS

As alilaminas inibem a enzima esqualeno epoxidase diminuindo a concentração de ergosterol. O aumento dos níveis de esqualeno leva a

permeabilidade celular, a organização celular é interrompida e com isso diminui o crescimento fúngico (SIDRIM; MOREIRA, 1999).

A terbinafina é o principal agente desse grupo para o uso clínico. A margem de segurança é elevada, pois ela não inibe o sistema do citocromo P-450, sendo mais seletiva que os derivados do grupo azol, como o cetoconazol, apresentando baixa interação entre os fármacos (DIOMEDI, 2004). A terbinafina é uma alilamina sintética, com fórmula química [(E)-N-(6,6-dimetil-Z-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanamida], utilizada por via tópica ou oral no tratamento de infecções fúngicas superficiais e sistêmicas (DIOMEDI, 2004).

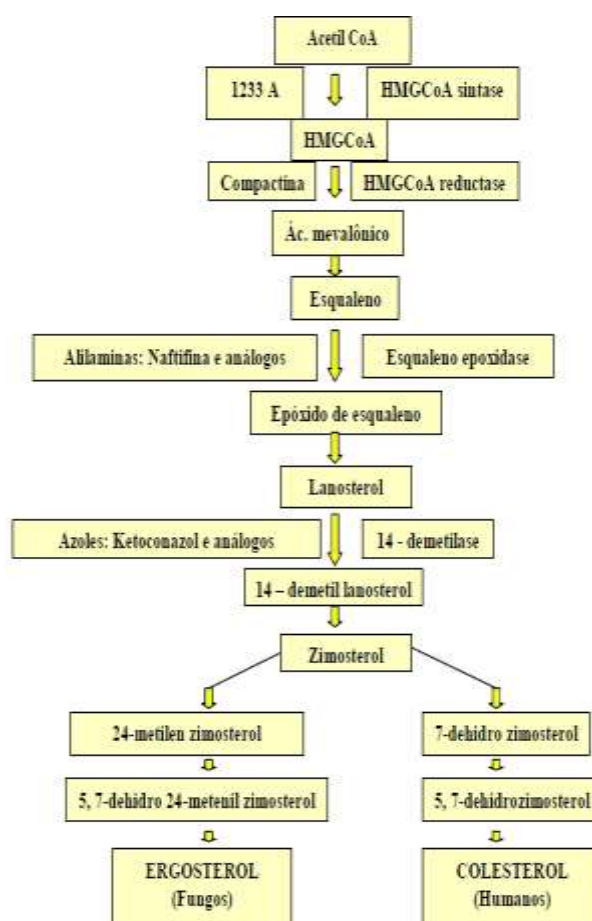


Figura 4 – Biossíntese do Ergosterol e do Colesterol (Zacchino, 2001)

## EQUINOCANDINAS

Lipopeptídeo semissintéticos tem em sua estrutura química hexapeptídeos cíclicos ligados em uma cadeia lateral de ácido graxo, tendo

como alvo a parede celular, inibindo a síntese de beta (1,3) glucana, resultando assim em um desequilíbrio osmótico prejudicando o microrganismo. A distribuição de proteínas e hidratos de carbono estão relacionados à parede celular e aos processos osmose e de lise, pois é nela que o antifúngico vai agir inibindo a síntese de glucanas pela inativação da enzima 1,3-beta-glucana. A falta da glucana na parede celular deixa-o fraco e incapaz de suportar o stress osmótico, levando assim a morte. Pertencem a esse grupo: Caspofungina, Anidufungina, Micafungina. Agem em diversas leveduras e fungos filamentosos, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais (DERESINSKI; STEVENS, 2003; DIAKEMA *et al.*, 2003).

### FLUOCITOSINA

A flucitosina penetra com facilidade na célula fúngica por intermédio da citocina aminase e em seguida será convertida em 5- fluororacil considerado um falso nucleotídeo, como mostra na figura abaixo. Este por sua vez, inibe a enzima timidilato sintetase, que é o componente essencial do DNA, ausente nas células eucarióticas humanas e por isso apresenta poucos efeitos colaterais.

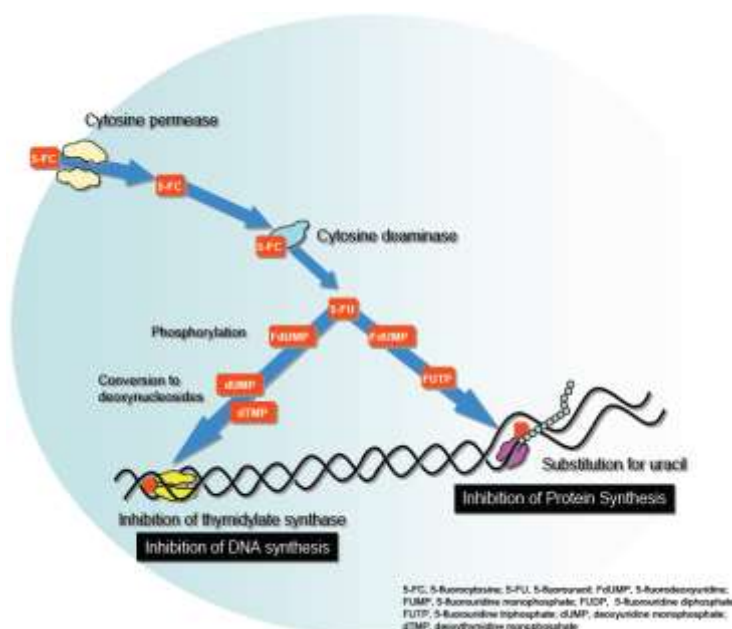


Figura 3- Mecanismo de ação da Flucitosina (Disponível em [http://www.doctorfungus.org/thedrugs/antif\\_pharm.php](http://www.doctorfungus.org/thedrugs/antif_pharm.php))



Os mamíferos não convertem grandes quantidades de flucitosina em 5-fluorouracil. Isto se torna determinante na absorção pelo trato gastrointestinal, assim sendo distribuída amplamente pelo corpo, atingindo concentrações elevadas no líquido cefalorraquidiano (RICHARDSON; WARNOCK, 1993; SANDE; MANDELL, 1987; SIDRIM; MOREIRA, 1999).

Utilizada no tratamento de micoses sistêmicas e criptococose meníngea, associada à AB. A flucitosina demonstra grande desempenho no combate ao *Cryptococcus neoformans*, a *Candida* sp, a *Cladosporium* sp, a *Phialophora* sp (RICHARDSON; WARNOCK, 1993; SANDE; MANDELL, 1987; SIDRIM; MOREIRA, 1999).

### **GRISEOFULVINA**

Antibiótico isolado pela primeira vez do *Penicillium griseofulvum*, sendo altamente tóxico por inibir a mitose em células eucarióticas humanas. O mecanismo de ação ocorre pela interação com os microtúbulos desfazendo o fuso mitótico, inibindo assim o processo de mitose e inibindo também a multiplicação da célula fúngica (PRESCOTT; BAGGOT, 1991; SIDRIM; MOREIRA, 1999).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A resistência intrínseca é natural, uma vez que a espécie nunca entrou em contato com o antifúngico. Já a resistência adquirida se dá pelo uso irracional e desenfreado de antifúngico (LEÃO RIBEIRO *et al.*, 2004; SANTOS *et al.*, 2009).

Os principais mecanismos de resistência produzidos pelos fungos são: redução da captação da droga; modificação ou degradação metabólica apresentando dificuldade na interação droga-sítio alvo; aumento do efluxo pelo bombeamento ativo do antifúngico. Outros fatores que contribuem são: o aumento na desintoxicação, que ocorre por modificações na molécula com concomitante perda da ação fúngica após a entrada na célula fúngica e a adaptação por evitamento, que se caracteriza pela adaptação do metabolismo

do fungo de modo que o local bloqueado não seja utilizado (MARTINEZ-ROSSI; PERES; ROSSI, 2008).

Para obter a cura é necessário um diagnóstico preciso, uma prescrição adequada e a adesão do paciente ao tratamento, minimizando o risco de resistência (CAMPANHA; TASCA; SVIDZINSKI, 2007).

Conclui-se com esse estudo que os mecanismos de ação dos antifúngicos estão diretamente ligados a síntese do ergosterol e a ação dos antifúngicos é prejudicada pela automedicação, que na maioria das vezes, é feita pelo paciente sem antes passar pelo especialista, fazendo com que o organismo responda causando uma resistência e ficando cada vez mais difícil a eliminação do foco da doença.

## REFÊRENCIAS

ALVES, S. H.; LOPES, J. O.; CURY, A. E. Teste de suscetibilidade aos antifúngicos: por que, quando e como realizar. Disponível *on line* na Internet em 05 de abril de 1999. <http://www.newslab.com.br/antifung.htm>.

ARENAS, R. Micologia medica ilustrada. México : Nueva editorial interamericana, 1993. Cap.34.: Antimicoticos; p.359-376.

BERGOLD, A. M.; GEORGIADIS, S. novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. Visão Acadêmica, Curitiba, 5; 2: 159 -172, Jul.-Dez./2004.

BERNAUDIN, F.; HATHORN, J.; SCHAUFLELE, R.; PIZZO, P. A. Effet in vitro de l'amphotéricine B sur le chimiotactisme des polynucléaires et des "large granular lymphocytes" à activité "natural killer". **Pathol. Biol.**, 35: 1403-1407, 1987.

BOGGS, J. M.; CHANG, N. H.; GOUNDALKAR, A. Liposomal amphotericin B inhibits in vitro T- lymphocyte response to antigen. **Antimicrob. Agents Chemother.**, 35: 879-885, 1991.

BOLARD, J.; JOLY, V.; YENI, P. Mechanism of action of amphotericin B at the cellular level. It's modulation by delivery system. **J. Liposome Res.**, 3: 409-427, 1993.

CABRITA, J. Micoses. In: Esteves JA, Baptista AP, Rodrigo FG, Gomes MM, editores. Dermatologia. 2ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1992. p. 1063-96.

CABRITA, J.; ESTEVES, J.; SEQUEIRA, H. Dermatophytes in Portugal (1972-1981). **Mycopathologia**, 15; 84 (2-3): 159-64, 1984.

CAMPANHA, A. M.; TASCA, R. S.; SVIDZINSKI, T. I. E. Dermatomicoses: Frequência, diagnóstico laboratorial e adesão de pacientes ao tratamento em um Sistema Público de Saúde, Maringá-PR, Brasil. **Lat Am J Pharm.**, 26:442-8, 2007.

CATALÁN, M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos. **Rev. Iberoam. Micol.**, 23: 39-49, 2006.

CHEN, A; SOBEL, J. D. Emerging azole antifungals. **Expert Opin Emerg. Drugs**, 10(1), 21-23, 2005.

Clinical Knowledge Summaries. Fungal skin infection – scalp; 2009 May. Disponível em: [http://www.cks.nhs.uk/fungal\\_skin\\_infection\\_scalp\[ace-didoem 29/10/2010\]](http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_scalp[ace-didoem 29/10/2010]).

CORELLI, R. L. Farmacologia Básica e Clínica. Agentes antifúngicos. McGraw-Hill. 10, 947-955, 2008.

DENNING, D.W.; FAVERO, A.; GLUCKMAN, E., *et al.* The efficacy and tolerability of UK 109,496 (voriconazole) in the treatment of invasive aspergilosis (IA). Disponível on line na Internet em 16 de dezembro de 2000.

DERESINSKI, S. C.; STEVENS, D. A. Caspofungin. **Clin Infect Dis.**, 36(11):1445-57, 2003.

DIAKEMA, D. J.; MESSER, A. S.; HOLLIS, R.J.; JONES, R. N.; PFALLER, M. A. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. **J Clin Microbiol.**, 41(8):3623-6, 2003.

DIOMEDI, A. Novas echinocandinas antifúngicos. **Infectol Rev Chilena**, 21 (2) :89-101, 2004.

DISMUKES, W. E. Introduction to antifungal drugs. **Clin. Infect. Dis.**, 30: 653-657, 2000.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 42, 2, abr./jun., 2006.

GANIS, P.; AUITABILE, G.; MECHLINKI, W.; SCHAFFNER, C. P. Polyene macrolide antibiotic amphotericin B. Crystal structure of the N-iodoacetyl derivative. **J. Amer. Chem. Soc.**, 93:4560-4564, 1971.

GOLD, N.; STOUT, H. A.; PAGANO, J. F.; DONOVICK, R. Amphotericin A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. I. In vivo studies. **Antibiot. Annu.**, 1955-1956: 579-586, 1956.

GUPTA, A. K.; COOPER, E. A. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. **Mycopathologia**, 166 (5-6): 353-67, 2008.

GUPTA, A. K.; RYDER, J.E.; CHOW, M.; COOPER, E. A. Dermatophytosis: the management of fungal infections. **Skinmed.**, 4 (5): 305-10, 2005.

HUANG, W.; ZHANG, Z.; HAN, X.; TANG, J.; WANG, J. DONG, S.; WANG, E. Ion channel behavior of amphotericin B in sterol-free and cholesterol- or ergosterol- containing supported bilayer model membranes investigated by electrochemistry and spectroscopy. **Biophys. J.**, 83: 3245-3255, 2002.

JULLIEN, S.; CAPUOZZO, E.; SALERNO, C.; CRIFÒ, C. Effects of polyene antibiotics on the activation of human polymorphonuclear leukocytes. **Biochem. Pharmacol.**, 41: 2037-2040, 1991.

KAPPE, R. Antifungal activity of the new azole UK-109,496 (voriconazole). **Mycoses**, 42 (2):83-86, 1999.

KAUFFMAN, C. A.; HAJJEH, R.; CHAPMAN, S. W. Practice Guidelines for the management of patients with sporotrichosis. **Clin. Infec. Dis.**, 30: 684-687, 2000.

LACAZ, C. S.; NEGRO, G. Drogas antifúngicas. Terapêutica das micoses. In: LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C. Micologia médica fungos, actinomicetos e algas de interesse médico. São Paulo : Savier, 1991. Cap.38. p.616-651.

LEÃO RIBEIRO, E. *et al.* Aspectos das leveduras de *Candida* vinculadas às infecções nosocomiais. **NewsLab**, 64(3): 106-28, 2004.

LOPES, J. O.; ALVES, S.H.; MARI, C. R. D.; OLIVEIRA, L. T. O.; BRUM, L. M.; WESTPHALEN, J. B.; *et al.* A ten-year survey of onychomycosis in the Central Region of the Rio Grande do Sul, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.**, 41:147-97, 1999.

LUPI, O.; TYRING, S. K.; MCGINNIS, M. R. Tropical dermatology: fungal tropical diseases. **J Am Acad Dermatol.**, 53:931-51, 2005.

MANAVATHU, E. K.; CUTRIGHT, J. L.; LOEBENBERG, D., *et al.* A comparative study of the *in vitro* susceptibilities of clinical and laboratory-selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592). **J Antimicrob Chemother**, 46(2): 229-234, 2000.

MARQUES, S. A.; CORTEZ, D. B.; LASTORIA, J. C.; CAMARGO, R. M. P.; MARQUES, M. E. A. Paracoccidioidomicose: Frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. **An Bras Dermatol.**, 82:411-7, 2007.

MARTINEZ-ROSSI, N. M.; PERES, N. T. A.; ROSSI, A. Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes. **Mycopathologia**. 166:369-83, 2008.

MARZZULLO, L.; SOUZA, L. C.; CAMPA, A. Effect of amphotericin B associated with a lipid emulsion on the oxidative burst of human polymorphonuclear leukocytes. **General Pharmacology.**, 27: 203-207, 1997.

MENDES-GIANNINI, M. J.; MONTEIRO DA SILVA, J. L.; DE FÁTIMA DA SILVA, J.; DONOFRIO, F. C.; MIRANDA, E. T.; ANDREOTTI, P. F.; *et al.* Interactions of *Paracoccidioides brasiliensis* with host cells: recent advances. **Mycopathologia**, 165:237-248, 2008.

MORIBE, K.; MARUYAMA, K.; IWATSURU, M. Molecular localization and state of amphotericin B in PEG liposomes. **Int. J. Pharm.**, 193: 97, 1999.

PALLISTER, C. J.; WARNOCK, D. W. Effect of antimicrobial and antineoplastic drugs alone and in combination on the phagocytic and candidacidal function of human polymorphonuclear leucocytes. **J. Antimicrob. Chemother.**, 23: 87-94, 1989.

PERES, N. T. A.; MARANHÃO, F. C. A.; ROSSI, A.; MARTINEZ-ROSS, N. M. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. **An Bras Dermatol.**,85(5):657-67, 2010.

PERÓN, M. L. D. F.; TEIXEIRA, J. J. V.; SVIDZINSKI, T. I. E. Epidemiologia e etiologia das dermatomicoses superficiais e cutâneas Região de Paranaíba – Paraná, Brasil. **Rev Bras Anal Clin.**, 37:7-81, 2005.

PIERARD, G. E.; ARRESE, J. E.; PIERARD- FRANCHIMONT, C. Itraconazole. **Expert Opin. Pharmacother.**, 1( 2): 287-304, 2000.

PRESCOTT, J. F.; BAGGOT, J. D. Terapêutica antimicrobiana veterinária. Zaragoza : Acribia, 1991. Cap.15: Quimioterapia antifúngica: p.309-330.

RICHARDSON, M. D.; WARNOCK, D. W. Fungal infection – Diagnosis and management. London : Blackwell, 1993. Cap.3: Antifungal drugs: 17-43.

ROCHETTE, F.; ENGELEN, M.; VANDEN BOSSCHEM, H. Antifungal agents of use in animal health-practical applications. **J. Vet. Pharmacol.**, 26: 31-53, 2003.

SANDE, M. A.; MANDELL, G. L. Drogas antimicrobianas – Drogas antimicóticas e antivirais. In: GOODMAN, L.; GILMAN, A.G. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro : Guanabara, 1987. Cap.54. p.799-807.

SANTOS, L. S. *et al.* Perfil de sensibilidade de amostras isoladas de casos de candidúrias hospitalares aos antifúngicos convencionais. XIII Encontro Latino-Americano de Iniciação Científica e IX Encontro Latino Americano de Pós-Graduação (Universidade do Vale do Paraíba) 2009.

SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A. O.; KAMOTO BARROS, T. M. B. L.; FIGUEIREDO, F. B.; CUZZI, T.; FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.;

SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Medica, 1999.

SOKOL-ANDERSON, M. L.; BRAJTBURG, J.; MEDOFF, G. Amphotericin B-induced oxidative damage and killing of *Candida albicans*. **J. Infect. Dis.**, 154: 76-83, 1986.

VANDEPUTTE, J.; WACHTEL, J. L.; STILLER, E. T. Amphotericin A and B antifungal antibiotics produced by a Streptomyces. II The isolation and properties of the crystalline amphotericins. **Antibiot. Annu.**, 1955-1956: 587-591, 1956.

VAN DEN BOSSCHE, H.; MARICHAL, P.; GORRENS, J.; COENE, M. C.; WILLEMSSENS, G.; BELLENS, D.; ROELS, I.; MOEREELS, H.; JANSSEN, P. A. Bioquímica aborda a atividade antifúngica seletiva. Concentre-se em antifúngicos. **Micoses.**, 32:35-52, 1989.

ZACCHINO, A. S. estratégias para descoberta de novos agentes antifúngicos. IN: YUNES, R.A; CALIXTO, J.B. plantas medicinais sob a ótica da moderna química medicinal. Chapecó: Argos, 2001.p.436-473.

WHYTE, B. S.; PETERSON, R. P.; HARTSEL, S. C. Amphotericin B and nystatin show different activities on sterol free vesicles. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 164: 609-614, 1989.