

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA DEXAMETASONA EM DIFERENTES
COMBINAÇÕES FARMACOLÓGICAS FRENTE A CEPAS
DERMATOFÍTICAS DE INTERESSE CLÍNICO**

MICHELE IRAZOQUI MAUCH

Porto Alegre, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA DEXAMETASONA EM DIFERENTES
COMBINAÇÕES FARMACOLÓGICAS FRENTE ÀS CEPAS
DERMATOFÍTICAS DE INTERESSE CLÍNICO**

Dissertação de mestrado apresentado por
Michele Irazoqui Mauch como pré-requisito
para a obtenção do TÍTULO DE MESTRE em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Meneghello Fuentefria

Coorientador(a): Dra. Gabriella da Rosa Monte Machado

Porto Alegre, 2023

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado/Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em dia/mês/ano, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Cecília Bittencourt Severo

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dr. Lucélia Santi

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Mauch, Michele Irazoqui
AVALIAÇÃO DO EFEITO DA DEXAMETASONA EM DIFERENTES
COMBINAÇÕES FARMACOLÓGICAS FRENTE A CEPAS
DERMATOFÍTICAS DE INTERESSE CLÍNICO / Michele Irazoqui
Mauch. -- 31/03/2023.
86 f.
Orientador: Alexandre Meneghello Fuentefria.

Coorientadora: Gabriella da Rosa Monte Machado.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre,
BR-RS, 31/03/2023.

1. Micologia. 2. Dermatofitoses. 3. Combinação de
antifúngicos. 4. Dexametasona. I. Fuentefria,
Alexandre Meneghello, orient. II. da Rosa Monte
Machado, Gabriella, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Micologia Aplicada (Faculdade de Farmácia / Anexo II), sob orientação do Prof. Dr. Alexandre Meneghello Fuentefria.

À minha “pequena grande família” e aos amigos que se fizeram parte desta jornada, sendo meus apoiadores a todo e qualquer instante, como meus exemplos de força e resiliência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e à espiritualidade por iluminar o meu caminho, me guiando e dando forças, durante toda esta trajetória, mesmo quando esmoreci, e achei que não daria conta! Serei eternamente grata!

Aos meus pais, Neri e Lucia, a quem devo tudo o que sou hoje. Vocês me ofereceram sempre as melhores oportunidades e um amor sem medidas, muitas vezes renunciando aos seus sonhos, em prol dos meus. Meus exemplos de caráter, força, humildade, resiliência e meus principais motivadores. Sempre orgulhosos a cada conquista! Amo vocês!

Ao Enzo, obrigada por ser meu filho! Que mesmo tão pequeno, dispôs de uma compreensão enorme, quando não pude dar o meu melhor como mãe. Não és uma simples luz na minha vida, és um holofote. Minha razão de tudo!

Ao Felipe, meu marido, amore mio que, há 15 anos, embarca e apoia as minhas loucuras! Muito obrigado pelo companheirismo, paciência e amor.

À Goretti, minha dinda amada, obrigada por tudo: puxões de orelha, conselhos, gargalhadas, palavras motivacionais e pela presença constante! Muito obrigada por existir na minha vida!

Ao meu irmão, Stéfano, meu “malitcha” predileto, obrigado pela amizade e, por simplificar as coisas, mesmo quando insisto em complicá-las!

À Tânia, minha tia querida, que desde que cheguei em Porto Alegre, não me quebra galhos, e sim, árvores inteiras! Sempre me lembrando que, para tudo há uma razão!

Aos meus avós (*in memoriam*), que tanto torceram e cuidaram de mim. Tenho certeza de que muitas vezes senti vocês ao meu lado durante esta caminhada!

Aos familiares e “agregados”, por terem me incentivado neste percurso e terem compreendido todas as minhas ausências e faltas de dedicação.

Aos amigos de longa data (Ana Claudia - Mana, Camila, Rafael, Patrícia) e aos mais recentemente chegados, que acompanham minha evolução pessoal e profissional, obrigado por se manterem ao meu lado, apoiarem e incentivarem todo este esforço.

Às minhas eternas “irmãs de armas”, da Policlínica Militar de Porto Alegre, que são a minha “fluoxetina”, obrigada pelo apoio e amizade constantes, em especial, a Bruna que foi a grande incentivadora do início (antes mesmo da realização da prova de seleção do PPG) até fim desta estrada.

A todos os colegas/amigos do Laboratório de Pesquisa em Micologia Aplicada (LPMA - UFRGS) pela ajuda que de alguma forma contribuiu para a realização deste trabalho. Em especial, à Paula, por toda a paciência em me ajudar com os experimentos e, aos colegas Anderson e Luana que me auxiliaram com alguns “macetes” laboratoriais, transmitindo seus conhecimentos, provocando meu olhar crítico com seus questionamentos e, quando menos esperei, foram incansáveis, se mostrando mais que meros colegas, foram verdadeiros esteios.

À minha coorientadora, Gabi, obrigado pela ajuda, pela amizade e pelo incentivo com a “famosa” frase: “Calma guria, vai dar tudo certo!”.

Ao meu orientador, Dr. Alexandre Fuentefria, pela oportunidade concedida. Muito obrigada!

À secretária do programa, Valencia, pelos seus préstimos, sempre me socorrendo e entendendo às minhas demandas urgentes.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma colaboraram comigo direta ou indiretamente, para que este trabalho fosse realizado. O meu muito, muito, muito obrigada!

“Antes de julgar a minha vida ou o meu caráter, calce os meus sapatos e percorra o caminho que eu percorri, viva as minhas tristezas, as minhas dúvidas e as minhas alegrias. Percorra os anos que eu percorri, tropece onde eu tropecei e levante-se assim como eu fiz. E então só aí poderás julgar. Cada um tem a sua própria história. Não compare a sua vida com a dos outros. Você não sabe como foi o caminho que eles tiveram que trilhar na vida”.

(Autor Desconhecido)

RESUMO

Os dermatófitos são fungos queratinofílicos, causadores de infecções chamadas dermatofitoses, as quais se apresentam principalmente na pele, cabelos e unhas. Estimativas apontam que as dermatofitoses afetem cerca de 20-25% da população nos países subdesenvolvidos. As falhas terapêuticas, efeitos colaterais, tempo prolongado de tratamento e recidivas das infecções devido à resistência fúngica são algumas das dificuldades encontradas no manejo das dermatofitoses. Portanto, este estudo teve como objetivo investigar novas possibilidades terapêuticas baseando-se na combinação de antifúngicos comerciais associados ou não à dexametasona (DM) frente a *Trichophyton mentagrophytes* e *T. rubrum*. Assim, diferentes combinações entre clioquinol (CQ) e 8-hidroxiquinolina (8HQ), CQ e ciclopirox olamina (CP), CQ e terbinafina (TBF), 8HQ e CP, 8HQ e TBF foram testadas através da metodologia de checkerboard determinando o índice concentração inibitória fracionada (ICIF) frente às cepas dermatofíticas, bem como ensaios de irritabilidade, toxicidade aguda e análise histopatológica em modelos alternativos. Os resultados para as combinações apresentaram majoritariamente um efeito indiferente, o que significa que a presença da dexametasona, não prejudicou a ação dos fármacos da combinação. Contudo, observou-se sinergismo na ausência e presença de DM para as combinações CQ+8HQ, CQ+TBF e 8HQ+CP para *T. mentagrophytes* e *T. rubrum*, sendo a combinação de 8HQ+CP demonstrando os menores índices de concentração inibitória fracionada (ICIF: 0,20 e 0,22, respectivamente). A combinação de 8HQ+CP não apresentou ação irritante e de toxicidade aguda nas concentrações testadas. Na análise histopatológica não foram evidenciadas alterações teciduais. Sendo assim, a combinação 8HQ+CP apresenta-se como uma possível nova alternativa terapêutica para o tratamento das dermatofitoses na presença da DM.

Palavras-chave: dermatófitos, dermatofitoses, sinergismo, terapia combinada, ciclopirox olamina, dexametasona, 8-hidroxiquinolina,

ABSTRACT

Dermatophytes are keratinophilic fungi that cause infections called dermatophytosis, which are found mainly on the skin, hair, and nails. Estimates indicate that dermatophytoses affect about 20-25% of the population in underdeveloped countries. Therapeutic failures, side effects, prolonged treatment time, and relapses of infections due to fungal resistance are some of the difficulties encountered in dermatophytosis management. Therefore, this study aimed to investigate new therapeutic possibilities based on the combination of antifungal drugs associated or not with dexamethasone (DM) for *T. mentagrophytes* and *T. rubrum*. Combinations between clioquinol (CQ) and 8-hydroxyquinoline (8HQ), CQ and ciclopirox olamina (CP), CQ and terbinafine (TBF), 8HQ and CP, 8HQ and TBF were performed using checkerboard methodology, as well as tests of irritability, acute toxicity, and histopathological analysis in alternative models. The results obtained for the combinations mostly showed an indifferent effect. However, synergism was observed in the absence and presence of DM for the combinations CQ+8HQ, CQ+TBF, and 8HQ+CP for *T. mentagrophytes* and *T. rubrum*, with the association of 8HQ+CP demonstrating the lowest fractional inhibitory concentration indices (ICIF: 0.20 and 0.22, respectively). The combination of 8HQ+CP did not show irritant and acute toxicity at the concentrations tested. The histopathological analysis showed no tissue alterations. Therefore, the combination 8HQ+CP presents a therapeutic alternative for dermatophytosis treatment with DM.

Keywords: dermatophytes, dermatophytoses, synergism, combined therapy, dexamethasone, ciclopirox olamine, 8-hydroxy quinoline

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
2. OBJETIVOS.....	23
2.1. Objetivo Geral	23
2.2. Objetivos Específicos	23
3. REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1. Dermatofitoses	25
3.2. <i>Trichophyton rubrum</i>	26
3.3. <i>Trichophyton mentagrophytes</i>	28
3.4. Processo patológico e sintomatologia das dermatofitoses.....	29
3.5. Diagnóstico e manejo das dermatofitoses	32
3.6. Terapia antifúngica para dermatófitos	33
3.6.1. Antifúngicos azólicos	34
3.6.2. Agentes morfolínicos	34
3.6.3. Antifúngicos alilaminas	35
3.6.4. Antifúngicos hidroxipiridonas	36
3.7. Efeitos colaterais dos antifúngicos.....	37
3.8. Resistência fúngica	38
3.9. Novas alternativas terapêuticas	40
3.10. Associação entre agentes antifúngicos	41
3.10.1. Associação de antifúngicos com corticosteroides	42
3.11. Pesquisa de novos compostos antifúngicos.....	43
4. DISCUSSÃO GERAL	73
5. CONCLUSÃO GERAL.....	75
6. REFERÊNCIAS	77

1. INTRODUÇÃO

Os fungos estão amplamente distribuídos na natureza e contam com variados fatores favoráveis à sua dispersão, incluindo vento, água, alimentos e animais. Apesar de diversos fungos constituírem a microbiota humana e animal, quando esses microrganismos encontram fatores locais ou sistêmicos predisponentes podem invadir tecidos e tornarem-se patogênicos (PIGATTO, 2019). Para fins de interesse médico, os fungos são agentes causadores de micoses, e apresentam-se majoritariamente sob dois tipos morfológicos: leveduras, prevalentemente unicelulares e fungos filamentosos, que são multicelulares (ANVISA,2013).

Infecções ocasionadas por dermatófitos afetam aproximadamente 25% da população mundial, sendo as áreas afetadas mais comuns pele, unhas e cabelos (MARTINEZ-ROSSI et al., 2021; DOGRA et al., 2019). Essas infecções devem ser consideradas devido às consequências na qualidade de vida dos pacientes, a sua autoestima pode ser reduzida, além da capacidade funcional, que por vezes é afetada de maneira a interferir nas atividades rotineiras (MUSHTAQ et al., 2020; NARANG et al., 2019). O Brasil, por ser um país de clima tropical e subtropical, possui altos índices de infecções causadas por fungos, principalmente, micoses superficiais e cutâneas (PEREIRA et al., 2021; GNAT et al., 2019; KOHLER et al., 2017).

As infecções fúngicas superficiais e cutâneas não se referem apenas a complicações estéticas ou cosméticas. Em indivíduos que apresentem comorbidades como diabetes, imunossuprimidos, idosos, estas infecções se tornam um sério problema de saúde pública devido às complicações e o seu potencial de morbimortalidade (LEMOS, 2021). Embora incomum, dermatófitos também podem ultrapassar a derme e ocasionar infecções invasivas em casos imunodeficiências, de transplante de órgãos sólidos, infecção por HIV e uso de imunossupressores como corticosteroides sistêmicos (MARTINEZ-ROSSI et al., 2021; WANG et al., 2021).

No entanto, as infecções fúngicas não figuram entre as doenças de notificação compulsória no país, deste modo, não há uma ideia exata da real extensão do problema na saúde pública. Tal fato aponta para a necessidade da

realização periódica de levantamentos com frequência destas infecções e de seus agentes etiológicos em função dos fatores socioeconômicos, geográficos e climáticos (WANG et al., 2021; ARAYA, TESFAYE & FENTE, 2020; ARAÚJO et al., 2010).

As dermatofitoses ou tineas são infecções causadas por dermatófitos, fungos queratinofílicos que podem infectar a pele, cabelos e unhas (HAY, 2017; SILVA et al., 2019). A distribuição mundial dessas infecções e seus agentes causadores variam de acordo com a região geográfica e demais fatores, tais como: características populacionais, estilo de vida, migração, práticas culturais, condições socioeconômicas, comorbidade e terapia medicamentosa (DOGRA et al., 2019). A transmissão das dermatofitoses pode ocorrer pelo contato direto com animais ou humanos infectados, bem como o contato indireto por meio de fômites contaminados. As formas clínicas da infecção variam de acordo com o agente etiológico e o sítio anatômico acometido (HAY, 2017; SILVA et al., 2019). Os sintomas clínicos podem ser brandos ou severos, dependendo do estado imunológico do paciente. Recentemente, no entendimento da fisiopatologia das dermatofitoses, confirmou-se o papel central da imunidade mediada por células de defesa no combate a estes patógenos (ANKAD et al., 2020).

Os gêneros *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* são os principais agentes causadores dessas infecções em humanos. Nos últimos anos têm ocorrido grandes modificações nas características epidemiológicas das dermatofitoses. As razões para tal são as mais diversas, relacionadas a fatores regionais, sazonais, de faixa etária, frequência de contato com animais, condições higiênico-sanitárias e exposição a locais públicos (DALLA LANA et al., 2016).

Atualmente, há a disponibilidade de cinco classes de antifúngicos: polienos (anfotericina B, nistatina), azóis (fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, miconazol, etc), equinocandinas (caspofungina, anidulafungina), análogos da pirimidina (flucitosina) e alilaminas (terbinafina, butenafina, etc), das quais apenas quatro são utilizadas para o tratamento das dermatofitoses (GNAT et al., 2020). Além disso, o uso desses fármacos frequentemente resulta em falhas terapêuticas, efeitos colaterais indesejados e recidivas das infecções, mesmo quando administrados em doses convencionais e tempo de duração de

tratamento padrão (BISHNOI; VINAY; DOGRA, 2018). Dessa forma, este estudo avaliou a combinação dos antifúngicos: ciclopirox olamina (CP), terbinafina (TBF), clioquinol (CQ) e 8- hidroxiquinolina (8HQ) associados à dexametasona sobre *Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes* como alternativa aos tratamentos convencionais, visando uma maior efetividade do tratamento, reduzindo as doses farmacológicas e os efeitos colaterais ocasionados pelas terapia antifúngica, sem que haja perda da atividade farmacológica e, por conseguinte, uma maior adesão do paciente ao tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a possível interação da dexametasona nas associações duplas e triplas dos fármacos clioquinol, 8-hidroxiquinolina, ciclopirox olamina e terbinafina frente às cepas dermatofíticas patogênicas ao homem e de difícil tratamento, bem como avaliar/estudar os parâmetros de toxicidade das combinações mais promissoras, em diferentes modelos.

2.2. Objetivos Específicos

- Obter o perfil de sensibilidade das cepas causadoras das dermatofitoses frente aos tratamentos antifúngicos usuais e às novas alternativas testadas;
- Estudar a interação entre dexametasona (DM) e os fármacos clioquinol (CQ), 8-hidroxiquinolina (8HQ), ciclopirox olamina (CP) e terbinafina (TBF);
- Estimar a interação resultante entre a dexametasona e as combinações duplas dos antifúngicos avaliados;
- Avaliar possíveis efeitos citotóxicos das combinações sinérgicas;
- Analisar o potencial de irritabilidade das melhores combinações sinérgicas testadas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Dermatofitoses

Dermatofitoses são as micoses superficiais causadas por fungos pertencentes aos gêneros *Microsporum*, *Trichophyton* e/ou *Epidermophyton*, sendo esses os únicos fungos capazes de invadir e colonizar tecidos queratinizados (MÜLLER; KARA-JOSÉ; CASTRO, 2013). É uma doença cosmopolita, contagiosa e zoonótica, sendo sua incidência, prevalência e espécies fúngicas envolvidas determinados por fatores geoclimáticos e sociais. As infecções fúngicas superficiais, em sua maioria, são causadas por dermatófitos (PERES, 2010). Os dermatófitos pertencem à família *Arthrodermataceae*, são fungos filamentosos, hialinos, septados, queratinofílicos e queratinolíticos, ou seja, são patógenos que possuem alta afinidade por estruturas queratinizadas presentes na pele, nas unhas e cabelos (GONDIM; ARAÚJO, 2020). E esta característica é exatamente o que os distingue de outros fungos filamentosos (FAWAY; LAMBERT DE ROUVROIT; POUMAY, 2018).

Os dermatófitos são patógenos cosmopolitas encontrados em diversos nichos ecológicos, como o solo e tecidos queratinosos tanto de humanos quanto de animais. As espécies geofílicas encontradas no solo são saprófitas e raramente causam infecções em humanos e animais. Em contraste, os dermatófitos zoofílicos são encontrados principalmente como patógenos em animais e ocasionalmente em humanos. Essas espécies podem ser transportadas por animais em seu pelo e podem causar infecções agudas e altamente inflamatórias assintomáticas ou sintomáticas tanto em animais quanto em humanos (GNAT et al., 2020).

Nove gêneros de dermatófitos foram elencados em recente estudo, os isolados clínicos pertencem principalmente aos gêneros *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Nannizzia*, sendo *T. rubrum* o patógeno mais frequentemente isolado globalmente, porém, faz-se notória a emergente predominância de *T. mentagrophytes* como causador de dermatofitoses (WANG et al., 2021). A Organização Mundial da Saúde relatou prevalência de aproximadamente 20 - 25% das dermatofitoses na população dos países em

desenvolvimento (DOGRA; SHAW; RUDRAMURTHY, 2019; PETRUCCELLI et al., 2020).

O tratamento das dermatofitoses pode ser realizado de maneira tópica, sistêmica ou ainda pela combinação desses dois métodos. A classe de drogas mais utilizada no tratamento desta enfermidade, são os azóis como, oitraconazol, o miconazol e o cetoconazol. Estas drogas atuam inibindo a síntese do ergosterol, interferindo na integridade da membrana plasmática do fungo (MORIELLO et al., 2017). Entretanto, a utilização indiscriminada destes fármacos tem ocasionado um significativo aumento na ocorrência de mecanismos de resistência pelo dermatófitos, como por exemplo, a expressão de bombas de efluxo, adaptação ao estresse e consequente alteração nos alvos de ação, ocasionando um aumento considerável nas falhas terapêuticas nos quadros dermatofíticos, gerando novos desafios para os serviços de saúde (SACHELI et al., 2021). Considerando a importância em saúde pública das dermatofitoses e o crescente problema de resistência antifúngica há uma necessidade urgente de novos estudos acerca do desenvolvimento de novos fármacos sintéticos ou naturais (CCANA; CRUZ; JIMÉNEZ, 2020)

3.2. *Trichophyton rubrum*

O *T. rubrum* é o principal dermatófito isolado no mundo, trata-se de um organismo antropofílico, com afinidade pela queratina da pele e das unhas, raramente acometendo pelos. Tem como suas principais manifestações clínicas: *Tinea pedis* (pés), *Tinea unguium* (unhas), *Tinea corporis* (corpo), *Tinea cruris* (virilhas), granuloma tricofítico (PERES, 2010). Em sua macromorfologia apresenta colônias de cor branca a violácea, com seu reverso avermelhado, com textura algodonosa. Já a micromorfologia apresenta hifas septadas hialinas, microconídios em forma de lágrima paralelos entre si e/ou macroconídios em forma de “lápiz” (ROJAS et al., 2015).



Figura 1. Morfologia (verso e reverso) da cultura de *T. rubrum*; cepa com aspecto algodonooso com típico reverso vinho tinto; Variedade “Y” com pigmentação amarela e vermelha e var. flava com pigmentação amarela. Fonte: Micology on-line.

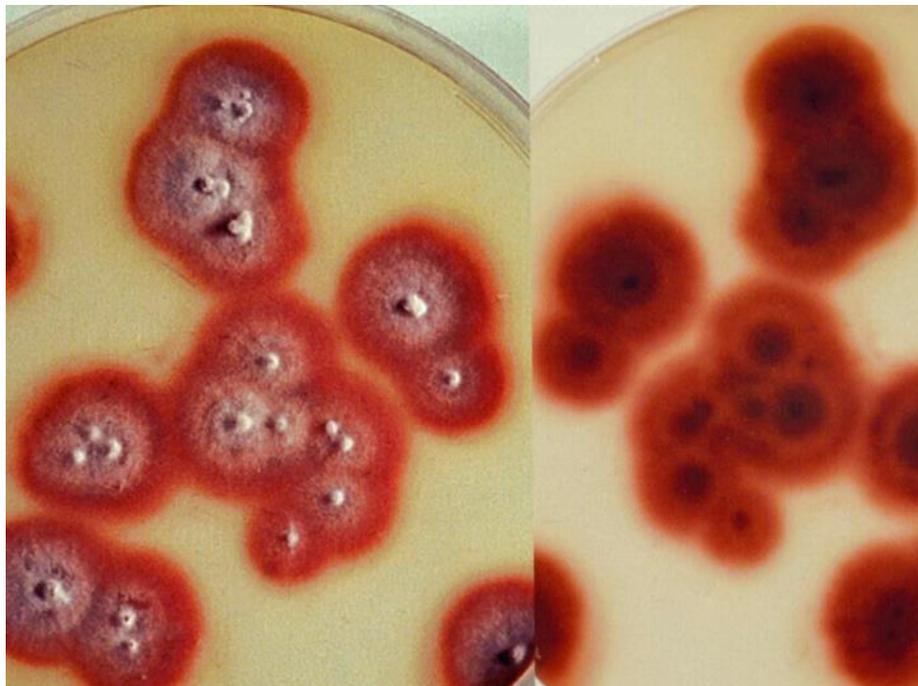


Figura 2. Morfologia da cultura de *T. rubrum* da cepa granular com superfície vermelha e pigmentação reversa. Fonte: Micology on-line.

Os membros do complexo do *T. rubrum*, na maioria das vezes, apresentam fenótipos distintos em cultura e causam sintomas clínicos diferentes, apesar da alta similaridade genômica. Para melhor distinção das espécies dentro do complexo, características moleculares, fenotípicas e fisiológicas foram combinadas para restabelecer um conceito de espécie natural. Segundo, SU et al., (2019) é possível distinguir três grupos: *T. rubrum*, *T. soudanense* e *T. violaceum*, baseando-se na sequência do código genético do DNA ribossômico do espaçador transcrito interno (Internal Transcribed Spacer - ITS) dos patógenos em questão. Portanto, para um diagnóstico de rotina, de prováveis infecções causadas por *T. rubrum*, o sequenciamento ITS seria o ideal (SU et al., 2019).

Entre as onicomicoses, *T. rubrum* também se apresentou como o dermatófito mais prevalente, atingindo em cerca de 33,2% de crianças e adultos dos casos identificados em São Paulo, seguido por *T. mentagrophytes* (6,3%) (GODOY-MARTINEZ et al., 2009). Entretanto, segundo Pigatto et al., (2019) o *T. mentagrophytes* foi o dermatófito isolado com maior frequência (45,86%), em seu estudo em Veranópolis/RS, o qual corrobora com os resultados encontrados por Schoeler et al., (2010) (52%). Fato este que, demonstra a possibilidade de variação das espécies em um mesmo local geográfico, dependendo também de fatores como condições climáticas, práticas sociais, hábitos de higiene e frequência de contato com animais.

3.3. *Trichophyton mentagrophytes*

O *T. mentagrophytes* é um organismo zoofílico, relacionado a quadros inflamatórios (*Tinea pedis*, *Tinea barbae*), acometendo mamíferos de pequeno porte. Em sua macromorfologia apresenta colônias de cor branca, com reverso podendo ou não apresentar coloração amarela ao marrom, com textura pulverulenta. A micromorfologia apresenta hifas septadas hialinas, com microconídios ovais e/ou arredondados e hifas em espiral (gavinha) (MAIKHAN; MOHAMMAD-AMIN; TAWFEEQ, 2018).

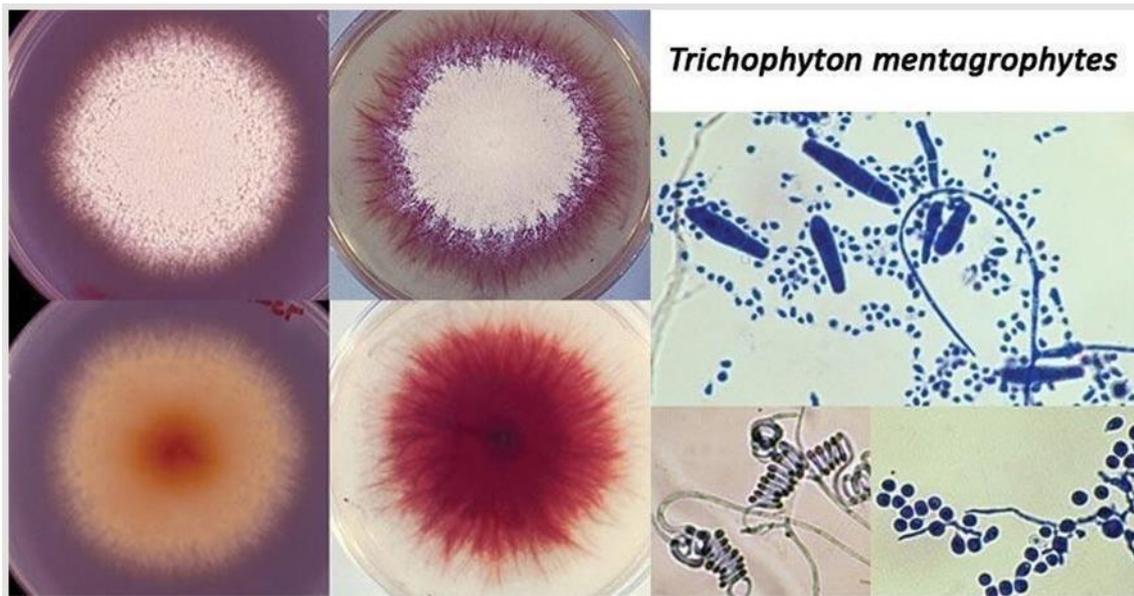


Figura 3. Culturas (verso e reverso) de *T. mentagrophytes*; microgonídios, macrogonídios, e hifas em espiral (gavinhas) de *T. mentagrophytes*. Fonte da imagem: The University of Adelaide - Micology on-line.

A diferenciação entre o *T. mentagrophytes* e o *T. rubrum* pode ser realizada através de alguns testes, como por exemplo, o cultivo em ágar batata, teste perfuração em pelo e a prova da urease. No cultivo em ágar batata, uma pigmentação de cor vermelha, pode ser evidenciada em colônias do *T. rubrum*, enquanto o *T. mentagrophytes* não apresenta pigmento. No teste de perfuração do pelo, o *T. mentagrophytes* consegue perfurar o mesmo, ao passo que o *T. rubrum* não apresenta tal perfuração. Já o teste da urease, apresenta resultado positivo (meio de cor rosa) para o *T. mentagrophytes* e resultado negativo (meio de cor amarelo) para *T. rubrum* (KANO, et al.,2020; GARG, et al., 2009).

3.4. Processo patológico e sintomatologia das dermatofitoses

O quadro clínico mais comum de dermatofitose inclui despigmentação, placas anulares, prurido, perda de pelo/cabelo, lesões tipicamente cutâneas conhecidas como tineas. Essas lesões, infectocontagiosas e extremamente impactantes na qualidade de vida dos pacientes, são ocasionadas por fungos *Trichophyton* e *Epidermophyton* (DALLA LANA et al., 2016).

Faz-se importante ressaltar, que, o mesmo organismo infectante pode causar doenças tanto no pé, como na unha, no corpo, e/ou na cabeça. O clima tropical aliado ao aumento da urbanização, incluindo o uso de calçados oclusivos, o uso de chuveiros coletivos, têm sido fatores associados a uma maior prevalência de *Tinea pedis* e de onicomicoses (infecções nas unhas). Raramente ocorre uma invasão ou infecção disseminada de dermatófitos, embora haja relatos de pacientes imunocomprometidos acometidos (ACHTERMAN & WHITE, 2013).

Para que ocorra o parasitismo de um fungo em um organismo humano é necessária uma estratégia exigente. Dentro desta, é necessário que quatro critérios sejam cumpridos: primeiramente, o patógeno deve ser capaz de crescer a uma temperatura elevada, igual ou superior a 37 °C e a seguir, possuir condições de atingir os tecidos que irá parasitar, penetrando barreiras do tecido do hospedeiro fazendo da morfogênese, outro importante fator de virulência relacionado à locomoção fúngica. Além de conseguir digerir e absorver componentes de tecidos humanos, o fungo deve também ter capacidade de resistir ao sistema imunológico humano (KÖHLER; CASADEVALL; PERFECT, 2015).

Um mecanismo importante na defesa do organismo contra agentes infecciosos que acometem sítios superficiais é a queratinização, processo de renovação do estrato córneo realizado pelos queratinócitos, que leva à descamação epitelial e conseqüentemente à possível remoção do fungo (WAGNER; SOHNLE, 1995). As células mais numerosas da epiderme são os queratinócitos, indicando que os dermatófitos devem interagir principalmente, mas não unicamente, com essas células. Observou-se que os queratinócitos apresentam uma resposta diferente para cada espécie de dermatófito à que tenham sido expostos, e assim, ocasionam diferentes respostas imunes no hospedeiro, contribuindo para a gravidade relativa da infecção (ACHTERMAN & WHITE, 2013). A capacidade dos dermatófitos de sobreviver à interação com as células fagocíticas também contribui para a patogênese (DE FARIA, 2019). A gravidade da doença parece se relacionar com o nicho ecológico do dermatófito infectante. A sintomatologia e a clínica das dermatomicoses, variam de acordo com o grau de destruição da queratina pelo fungo e também, quanto à resposta

inflamatória do hospedeiro (AGRAWAL; NANDEIBAM; DEVI, 2021; SILVA et al., 2021). Esta será mais branda, tanto quanto for a adaptação do dermatófito ao seu hospedeiro. Observa-se que os dermatófitos antropofílicos, são responsáveis por uma inflamação mais amena, entretanto, esta pode vir a ser recorrente e até mesmo crônica (DIAS et al., 2013). Os sintomas inflamatórios como eritema, prurido, edema e queimação, podem ter um grande impacto na qualidade de vida do indivíduo acometido por esta enfermidade (SCHALLER,2016).

Já os dermatófitos geofílicos e zoofílicos tendem a se apresentar como uma doença grave, com uma grande resposta inflamatória (ELY, ROSENFELD, STONE, 2014; FORBES & STAMM, 1998; ACHTERMAN; WHITE, 2013). Contudo, a idade avançada também tem sido relacionada ao aumento da incidência de dermatofitoses, e essas infecções são frequentemente assintomáticas. A doença vascular periférica subjacente e os distúrbios de queratinização também foram associados à dermatofitose crônica. Além disso, há evidências de que a suscetibilidade à dermatofitose crônica possa ocorrer como uma característica hereditária (WAGNER; SOHNLE, 1995).

Outro importante fator envolvido no processo de patogenia é a característica de virulência desenvolvida por cada isolado fúngico do paciente. Esses fatores de virulência contribuem para o dano tecidual e estabelecimento da infecção. As adesinas são moléculas expressas na superfície da parede celular fúngica que contribuem para uma rápida ligação ao tecido hospedeiro. Após a adesão ao tecido hospedeiro é necessária a busca por nutrição visando a sobrevivência das estruturas fúngicas. Inúmeras enzimas hidrolíticas são secretadas para a clivagem de macromoléculas, permitindo que estas sejam utilizadas como fonte de energia, sendo a protease queratinolítica a mais estudada (MONOD, 2008). A secreção dessas enzimas hidrolíticas é regulada principalmente de acordo com as condições ambientais, como, por exemplo, pelo pH do local de infecção. O pH tem papel na ativação de genes que codificam proteínas e enzimas como lipases, fosfatases DNAses, incluindo as proteases queratinolíticas, adesinas e diversas outras. Um pH ácido favorece o processo de patogenia dos fungos dermatofíticos no tecido do hospedeiro (BRASCH; ZALDUA, 1994; MONOD, 2008).

Além da secreção de enzimas, a formação de biofilme é outro fator de virulência importante desenvolvido pelos dermatófitos, uma vez que a instalação de biofilmes representa uma estrutura de resistência à ação das células de defesa do hospedeiro, bem como dos agentes antifúngicos e estresses físicos/químicos do ambiente. A formação de biofilmes também é responsável por casos de infecções refratárias (BURKHART; BURKHART; GUPTA, 2002; MARKANTONATOU; SAMARAS; VYZANTIADIS, 2023).

Há também relatos de traumas com subsequente disseminação da infecção da pele do pé para o leito ungueal, fornecendo uma porta de entrada para organismos infecciosos através da quebra da barreira cutânea, o que pode levar a infecções invasivas graves da pele, tecidos moles, músculos e ossos, cujo custo é exorbitante em termos de morbidade e sobrecarga de saúde. Os custos aumentam ainda mais pela falta de uma terapia 100% eficaz (PANACKAL; HALPERN; WATSON, 2009).

3.5. Diagnóstico e manejo das dermatofitoses

Um diagnóstico preciso é de fundamental importância para aprimorar a prescrição de estratégias terapêuticas correspondentes a cada caso e agente etiológico. O diagnóstico das dermatofitoses baseia-se na correlação de aspectos clínicos e laboratoriais combinando metodologias convencionais, como microscopia e cultura, com o objetivo de verificar a morfologia e/ou a fisiologia fúngica. Obtêm-se o material por raspagem das lesões e/ou pela coleta dos pelos, submete-se às preparações clarificadas, com solução de hidróxido de potássio (KOH) em concentrações de 10 a 30%, entre a lâmina e lamínula, e observa-se as mesmas em microscopia óptica convencional com aumento de 40 x (SPERANDIO PORTO et al., 2021).

Técnicas moleculares baseadas no sequenciamento de espaçador transcrito interno (ITS) e outras regiões genômicas, reação em cadeia da polimerase (PCR) e Ionização por Dessorção a Laser Assistida por Matriz com analisador por tempo de voo (MALDI-ToF-MS) raramente são usadas na rotina diagnóstica (MARTINEZ-ROSSI et al., 2021).

O aumento constante da seleção de resistência fúngica é um dos maiores desafios enfrentados na saúde pública global. Mesmo com os avanços da medicina, as opções terapêuticas para um tratamento eficaz das dermatofitoses ainda são bastante restritas. Sendo assim, os conhecimentos sobre os dermatófitos e suas peculiaridades são de fundamental importância, tendo em vista os inúmeros relatos de resistência frente à terapêutica antifúngica atual. Essa resistência pode ser intrínseca (característica específica do microrganismo) ou adquirida (o mal-uso de antifúngicos é uma de suas principais causas) (LOPES; TAVARIA; PINTADO, 2020).

3.6. Terapia antifúngica para dermatófitos

O tratamento das dermatofitoses baseia-se na associação de antifúngicos de uso tópico e oral, pois apenas com o uso tópico, as falhas terapêuticas podem chegar até 85% dos casos, enquanto que se utilizados a terapia por essas diferentes vias concomitantemente, a porcentagem de sucesso aumenta consideravelmente (HEIDRICH, 2013). A escolha do tratamento mais apropriado é determinada pela espécie dermatofítica presente na lesão do paciente, extensão da infecção e pelo sítio anatômico afetado (PIRES, 2014). Uma característica importante dos fármacos utilizados no tratamento de micoses superficiais é a facilidade de penetração no estrato córneo e a persistência em concentrações constantes no sítio de ação durante todo o tratamento (KHURANA; SARDANA; CHOWDHARY, 2019).

Entre os agentes de uso tópico destacam-se os antifúngicos imidazólicos e seus derivados, os agentes morfolínicos (amorolfina), alilaminas (terbinafina, naftifina e butenafina) e as hidroxipiridonas (ciclopirox olamina e piroctona olamina); e para uso oral, os antifúngicos de escolha são os derivados azólicos (cetoconazol, itraconazol e fluconazol), a terbinafina e a griseofulvina (PORTO, 2021).

3.6.1. Antifúngicos azólicos

São caracterizados por possuir em sua estrutura molecular, um anel pentagonal. Este grupo pode ser dividido, de acordo com quantidade de átomos de carbono e nitrogênio presentes na estrutura molecular, em: imidazólicos (contém três átomos de carbono e dois de nitrogênio) e os triazólicos (contém dois átomos de carbono e três de nitrogênio). Essa diferença na quantidade de átomos de carbono e nitrogênio conferiu ao grupo dos triazóis uma toxicidade menor, porém com maior espectro de ação, tornando-os mais eficientes e seguros para uso clínico (MORAES & BADIN, 2022). Como representantes dos imidazólicos podemos citar o clotrimazol, cetoconazol, miconazol, sertaconazol e isoconazol;

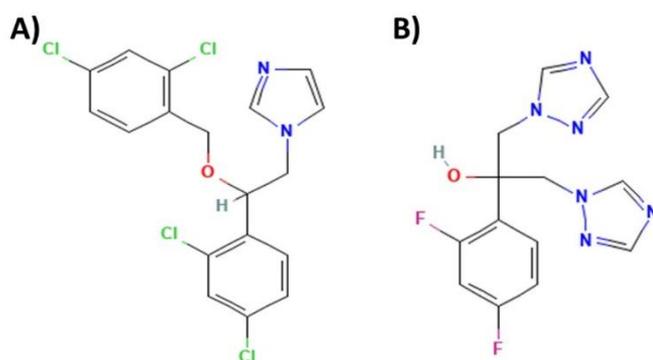


Figura 4. Estruturas químicas das moléculas miconazol (A) e fluconazol (B), respectivamente. Fonte: PubChem, 2022

3.6.2. Agentes morfolínicos

O único representante da classe dos agentes morfolínicos é o cloridrato de amorolfina, um fármaco antifúngico semisintético, de amplo espectro, seu mecanismo de ação é baseado na alteração da permeabilidade da membrana celular fúngica devido ao acúmulo de esqualeno, dentre outros metabólitos, pela inibição de duas enzimas (delta-14-redutase e delta-7,8- isomerase) essenciais presentes na biossíntese do ergosterol. A amorolfina dispõe tanto de ação fungicida (ação dose-tempo dependente) quanto fungistática, sua maior

atividade é exercida contra dermatófitos, entretanto também possui atividade contra fungos leveduriformes e dimórficos. Porém a eficácia terapêutica limita-se ao uso tópico (FENG, 2017; CARRILLO-MUÑOZ, 2010; IANISNKI 2020).

Infelizmente, somente a administração tópica não é eficaz, devido à penetração limitada no leito ungueal, para que se consiga atingir a matriz ungueal, faz-se necessário uma administração de fármacos sistêmicos (SHEMER & BABAIEV, 2018).

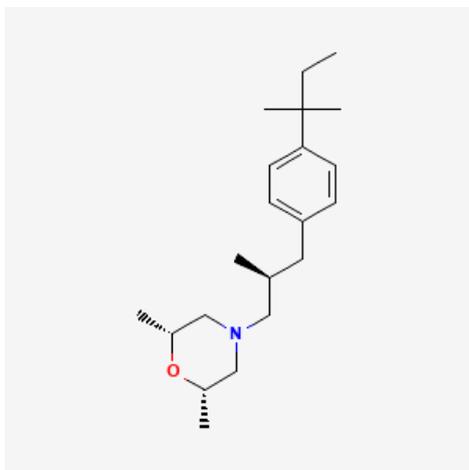


Figura 5. Estrutura química da amorolfina. Fonte: PubChem, 2022

3.6.3. Antifúngicos alilaminas

São compostos altamente lipofílicos, sendo assim, alcançam concentrações terapêuticas nos tecidos adiposos. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da enzima esqualenoepoxidase, inibindo a síntese do ergosterol, o que acarretará em acúmulo intracelular de esqualeno, prejudicando a organização da membrana plasmática, permeabilidade celular, diminuindo o crescimento, ocasionando um efeito tóxico o qual será responsável pela ação fungicida do fármaco. À esta classe pertencem os fármacos: terbinafina, naftifina e butenafina. A terbinafina apresenta um amplo espectro de ação frente a infecções dermatofíticas, e seu uso pode ser tanto tópico quanto oral (MAXFIELD; PREUSS; BERMUDEZ, 2022; MACHADO, 2019).

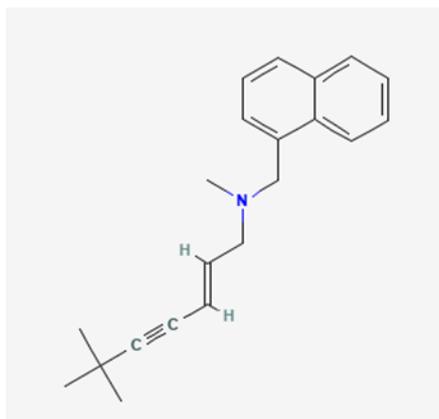


Figura 6. Estrutura química da terbinafina. Fonte: PubChem, 2022

3.6.4. Antifúngicos hidroxipiridonas

A ciclopirox olamina olamina é um agente antifúngico derivado da 8-hidroxipiridona. Trata-se de um fármaco sintético de amplo espectro, com boa capacidade de penetração na epiderme, seu mecanismo de ação ocorre pela quelação de íons catiônicos de metais polivalentes, resultando na inibição das enzimas metalo-dependente, responsáveis pela degradação de peróxidos tóxicos na célula dos fungos, pela inibição da síntese de DNA e RNA, pelo bloqueio da captação de precursores de macromoléculas e/ou da absorção de íons como potássio e fosfato. Apresenta resultados significativos para o tratamento das dermatofitoses da pele e unhas, pitiríase versicolor e candidíase vaginal (SARAF, et al., 2021; SILVA, 2021).

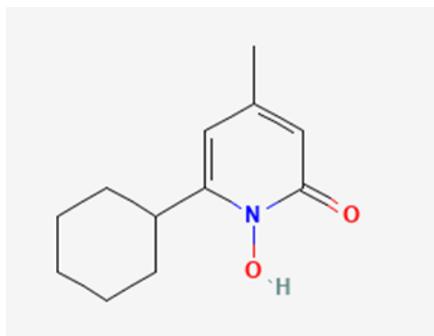


Figura 7. Estrutura química da ciclopirox olamina. Fonte: PubChem, 2022

3.7. Efeitos colaterais dos antifúngicos

A seleção de resistência também pode ocorrer devido aos efeitos colaterais provocados pelos antifúngicos orais, o que faz com que a maioria os pacientes abandonem a terapêutica antes do período estipulado e por conta própria, levando às falhas e recidivas da infecção. Muitos pacientes não executam e/ou abandonam a terapia devido ao longo período de tratamento indicado (GNAT; et al., 2020). A maioria antifúngicos dos azólicos apresenta semelhanças quanto aos efeitos adversos, entre os mais frequentemente observados estão: eritema, erupções cutâneas, coceira, dor abdominal e alterações hepáticas. Podem ainda ocorrer cefaleias e exantema cutâneo, assim como ocorrência de alterações nas enzimas hepáticas (transaminases e bilirrubinas) (ESTRUZANI; KOZUSNY-ANDREANI, 2022). A maioria dos efeitos colaterais dos compostos azólicos devem-se ao fato destes bloquearem a biossíntese das mesmas enzimas do complexo P450 que produzem colesterol nas células do fígado dos mamíferos (BENITEZ & CARVER, 2019; ZHOU, 2022). Geralmente são fármacos seguros e bem tolerados. Entretanto, esse grupo de fármacos não é recomendado durante a gravidez e o aleitamento, por possível efeito teratogênico assim como sua passagem para o leite materno (CATALÁN & MONTEJO, 2006; BOCARDO, 2008).

Porém ainda existem particularidades específicas nesse grupo de antifúngicos: o uso de itraconazol e bloqueadores de cálcio simultaneamente pode gerar insuficiência cardíaca congestiva, perda transitória da audição, insuficiência hepática aguda fatal (raro), hepatite, anorexia, náuseas, vômito, fadiga, dor abdominal, urina escura, hipocalcemia, entre outros (ANVISA, 2016; KURN & WADHWA, 2022). Alguns homens notificaram disfunção erétil e, doses mais altas foram relacionadas com hipopotassemia, hipertensão e edema. O fluconazol foi associado a necrose hepática, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia e, quando tomado por longos períodos de tempo. Uma reação adversa relatada no uso do voriconazol, do fluconazol e do posaconazol, foi a alopecia (BENITEZ & CARVER, 2019). Outro efeito adverso relatado, com o uso do isavuconazol foi a redução do intervalo QT (medida feita em um eletrocardiograma, usada para avaliar algumas das propriedades elétricas do coração), diferentemente do posaconazol que pode levar ao prolongamento do

mesmo. Já o voriconazol pode ocasionar distúrbios visuais (comuns), alucinações e também pode prolongar o intervalo QT (AZANZA, GARCIA-QUETGLAS, SÁDABA, 2007). Os efeitos adversos relacionados às equinocandinas são dores de cabeça, febre, toxicidade hepática (hepatite medicamentosa) e exantema (DENNING, 2003).

Em relação às alilaminas, a terbinafina pode apresentar efeitos colaterais em diferentes sistemas; No hemato-imunológico: anemia, neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, pancitopenia, reações anafilactoides; Sistema nervoso: depressão, ansiedade, cefaléia, vertigem, parestesia e hipoestasia, deficiência visual, zumbido; Sistema gastrointestinal: dispepsia, náuseas, dor abdominal leve e diarreia, hepatite, icterícia, colestase, aumento de enzimas hepáticas. Sistema dermatológico: erupções cutâneas, urticária, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa generalizada aguda, eritema multiforme, erupção cutânea tóxica, dermatite esfoliativa, dermatite bolhosa, erupções psoriasiformes ou exacerbação da psoríase, alopecia e, muito comumente pode ocorrer artralgia e mialgia (TERRAB et al., 2006; AMER; EL-OSAILY; GAD, 2020).

Já as reações adversas das hidroxipiridonas (ciclopirox olamina) podem estar raramente associados à ardência, eritema, dor, prurido e a quadros de dermatite em locais de aplicação (SONTHALIA, AGRAWAL, SEHGAL, 2019).

3.8. Resistência fúngica

A resistência fúngica, a qual era um problema desconhecido há alguns anos, está se tornando cada vez mais importante no cenário atual, especialmente em pacientes imunocomprometidos (DONADU et al., 2021). Essa resistência pode ser classificada em dois tipos: resistência clínica: quando ocorre persistência da infecção, na qual as falhas terapêuticas podem ser atribuídas a um fator isolado ou a um conjunto deles, como por exemplo: diagnóstico incorreto, imunossupressão ou dose/posologia/ e tempo de administração insuficientes. Nem sempre os pacientes conseguem completar o tratamento, o que favorece a seleção de cepas resistentes, dificultando a eliminação da infecção fúngica; resistência intrínseca: nesse caso há relação direta com os

fatores de patogenicidade, intrínsecos e presentes no isolado fúngico frente ao antifúngico utilizado na terapêutica, pois o fármaco não consegue agir no seu alvo na célula fúngica. (QUEIROZ-FERNANDES; SILVESTRE, 2021).

Os principais mecanismos bioquímicos e moleculares que contribuem para a resistência fúngica em eucariotos são: redução da captação do fármaco para o interior da célula fúngica; modificação ou degradação metabólica do fármaco pela célula; superexpressão da molécula alvo amplificação e conversão gênica (recombinação); maior expressão das bombas de efluxo, como os transportadores do tipo ABC e alterações na interação do fármaco com o sítio alvo ou com outras enzimas envolvidas na mesma via enzimática; mutações pontuais (GNAT et al., 2020; MONOD & MÉHUL, 2019).

Os termos “resistência” e “recalcitrância” são termos comumente usados em contexto de falta de resposta clínica em dermatofitoses. Entretanto, o uso do termo “resistência” é mais restrito à falta de inibição *in vitro*, enquanto “recalcitrância” é um termo mais amplo que é clinicamente mais relevante, pois engloba tanto a resistência *in vitro*, quanto todas as outras possíveis causas de falha terapêutica (KHURANA; SARDANA; CHOWDHARY, 2019).

Além dos mecanismos supracitados, a formação de biofilme é outro fator constituinte da resistência antifúngica, pois oferece proteção contra o ambiente externo, estresses físicos e químicos (KRSMANOVIC et al. 2021). Estudos relataram que as espécies de dermatófitos de *M. canis*, *M. gypseum*, *T. rubrum*, *T. tonsurans* e *T. mentagrophytes* foram capazes de formar biofilmes, tanto *in vitro* quanto *ex vivo*, os quais exibiram tempo de maturação de 72 h e 21 dias, respectivamente. Mediante análises microscópicas foi possível observar que a constituição dos biofilmes se trata de uma densa camada de hifas entrelaçadas e conídios recobertos por matriz extracelular polimérica (MEC) (MARKANTONATOU; SAMARAS; VYZANTIADIS, 2023).

Apesar de os antifúngicos atuarem em mecanismos e vias diferentes, os alvos celulares são limitados devido à similaridade existente entre as células eucarióticas fúngicas e humanas. As recorrentes falhas terapêuticas estão normalmente associadas à descontinuação da terapia, aos efeitos adversos dos fármacos e/ou à problemática de resistência dermatofítica (DALLA LANA et al.,

2016). Contudo, uma resposta clínica vantajosa, depende não apenas da suscetibilidade do microrganismo, mas também do sistema imunológico do hospedeiro, penetração e distribuição da droga e adesão do paciente ao tratamento correto (FUENTEFRIA et al., 2018).

3.9. Novas alternativas terapêuticas

Na atualidade, o surgimento de novos casos e de seu aumento recorrente, as dermatofitoses tornaram-se um problema de saúde pública, destacando o aumento da seleção de resistência frente ao arsenal antifúngico disponível comercialmente (PIPPI et al., 2019a; PEREIRA, et al., 2020). Tanto a recidiva, quanto os casos crônicos de dermatofitoses, estão relacionados à falha no tratamento, seja ele em decorrência do uso indiscriminado de antifúngico, a fatores intrínsecos ao hospedeiro, ou a fatores de virulência apresentados pelos isolados de dermatófitos, como, por exemplo, a capacidade de formar biofilme, potencializando a infecção e induzindo um estado inflamatório crônico no hospedeiro (DESAL; MITCHELL; ANDES, 2014).

O desenvolvimento de novas terapias que possam agir em diferentes vias e alvos celulares, é imprescindível para combater a problemática relacionada às dermatofitoses. Dentre as estratégias que estão a ser exploradas para reverter o atual cenário, incluem-se o desenvolvimento de novos compostos, que pode levar ao desenvolvimento de um novo antifúngico, bem como a associação de fármacos já existentes, fornecendo esquemas terapêuticos mais eficazes e seguros ao paciente (DA COSTA et al., 2020; MARTINEZ-ROSSI et al., 2021).

Nesse panorama, os derivados quinolínicos vêm recebendo bastante atenção da comunidade científica, devido às suas propriedades químicas e farmacológicas. Os derivados contendo o anel quinolínico heterocíclico têm apresentado atividades biológicas frente a diferentes patologias, como atividade antimalárica, antiviral, antibacteriana, antiproliferativa, antipsicótica, anestésica, cardiotônica, antifúngica, antitumoral, entre outras (SAADEH, SWEIDAN, MUBARAK, 2022; GUPTA; LUXAMI; PAUL, 2021; ODINGO et al., 2019; JOAQUIM et al., 2021; AFZAL et al., 2015).

3.10. Associação entre agentes antifúngicos

Como mencionado anteriormente, atualmente as dermatofitoses apresentam-se como uma patologia relevante na saúde pública devido à alta prevalência e à fácil disseminação através do contato direto e indireto. Atualmente, há pouca disponibilidade de fármacos para terapêutica antifúngica. Além disso, destacam-se as inúmeras intercorrências em razão da alta toxicidade, baixa tolerância a altas doses, efeitos colaterais indesejados e espectro de atividade estreito observado por esses fármacos. O tratamento antifúngico exige longos tempos de duração, podendo estender-se por até 12 meses, além de se tratar de microrganismos com tendência de desenvolvimento de resistência, contribuindo para um desfecho clínico desfavorável do paciente (PIPPI et al., 2020; MARKANTONATOU; SAMARAS; VYZANTIADIS, 2023). A banalização na administração de antifúngicos têm demonstrado sérias consequências para essa terapêutica, principalmente devido à seleção de isolados resistentes e, portanto, levando a falhas no tratamento (FUENTEFRÍA et al., 2018).

Atualmente, observa-se falha terapêutica em 25 - 40% dos indivíduos com dermatofitoses que receberam alguma terapia antifúngica (NOFAL; FAWZY; EL-HAWARY, 2020). Assim, o tratamento das dermatofitoses baseia-se na utilização de formulações sistêmicas e tópicos concomitantemente. A terapia combinada, visa a depuração fúngica, diminuindo a possibilidade de aquisição e seleção de resistência, reduzindo o tempo de tratamento, acarretando uma maior adesão do paciente à terapêutica, o que implicará no aumento do percentual de sucesso do esquema terapêutico, bem como a probabilidade de recidivas seja praticamente ínfima (MACHADO, 2019; MARTINEZ-ROSSI et al., 2021).

Tal situação demonstra a necessidade de que novas alternativas terapêuticas sejam aplicadas, a fim de combater a resistência e recorrência dessas infecções fúngicas, como por exemplo, o uso de tratamentos combinados e/ou a reintrodução de fármacos já conceituados no mercado farmacêutico. O uso concomitante de mais de um fármaco no esquema terapêutico, têm se apresentado como uma estratégia relevante, frente a diversas patologias para

garantir eficácia, segurança e adesão à terapêutica. Apesar desta urgência, a combinação tripla medicamentosa, ainda não é amplamente utilizada no campo das infecções fúngicas (DA COSTA et al., 2021).

Segundo DALLA LANA et al. (2016), foi observado um significativo sinergismo entre a terbinafina e antifúngicos azólicos, aumentando consideravelmente a chance de sucesso terapêutico. O que corrobora com CHAVES et al. (2020), em que o potencial dos agentes antifúngicos foi comparado quando utilizados separadamente ou em associação, visando a remoção de biofilmes, e os mesmos apresentaram sucesso apenas quando utilizados em combinação. Sendo assim, a associação de fármacos (novos e/ou pré-existentes), principalmente entre aqueles com diferentes mecanismos de ação, apresenta-se como uma alternativa interessante a fim de ampliar as possibilidades de terapia, objetivando o êxito no tratamento das dermatofitoses (MARTINEZ-ROSSI et al., 2021).

3.10.1. Associação de antifúngicos com corticosteroides

Os corticosteroides tópicos desempenham uma função extremamente importante no tratamento de várias doenças de pele proliferativas e inflamatórias, já que apresentam efeitos anti-inflamatórios, imunossupressores e vasoconstritores (DOGRA; SHAW; RUDRAMURTHY, 2019). Sendo assim, a adição de um glicocorticoide à terapia antifúngica local pode ser valiosa na redução da reação inflamatória local e, portanto, traz a vantagem de alívio rápido dos sintomas em infecções agudas por dermatófitos associadas a inflamação intensa (ERBAGCI, 2004). LEE & KIM, (2008) apresentaram o tratamento de lesões cutâneas, em um caso clínico de Tinea pedis, em que foi obtido sucesso em um período de duas semanas com o uso tópico de isoconazol combinado com diflucortolona. O fosfato dissódico de dexametasona é um tipo de glicocorticoide que possui efeitos anti- inflamatórios, antialérgicos e antirreumáticos. Tendo um vasto uso na clínica médica, imprescindível, em infecções graves e choques sépticos (SILVA 2021; LEITE; MEDEIROS FILHO; SOUSA, 2022).

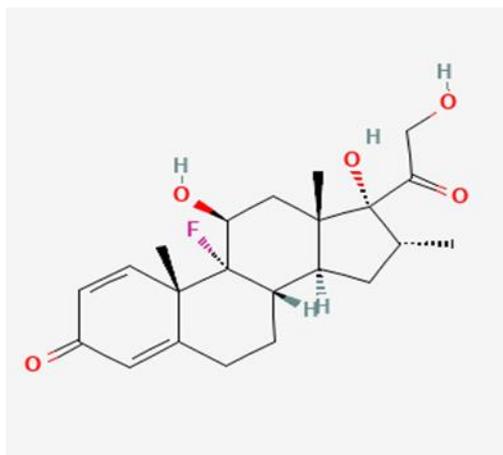


Figura 8. Estrutura química da dexametasona. Fonte: PubChem, 2022

3.11. Pesquisa de novos compostos antifúngicos

O clioquinol é um fármaco quinolínico, derivado 5,7-dihalogenado da 8-hidroxiquinolina, que apresenta atividade antifúngica e nos últimos anos tem despertado o interesse da comunidade científica. Esse fármaco ficou internacionalmente conhecido na década de 1930, por possuir baixo custo e potente ação amebicida, indicado para o tratamento de problemas gastrointestinais e, por muitos anos, considerado seguro, sendo comercializado nas farmácias da Europa, Estados Unidos e Ásia sem necessidade de prescrição (PEREZ; SKLAR; CHIGAEV, 2019; SUMMERS, 2020). No início da década de 1950, a estimativa de consumo dessa substância foi de aproximadamente trinta mil quilos por ano no Japão (CAHOON, 2009). Porém, o seu consumo foi associado ao desencadeamento de disfunções sensoriais, motoras e visuais, bem como sintomas de dormência, dor e desconforto abdominal. Esses sintomas foram posteriormente atribuídos a uma doença chamada neuropatia mielo-óptica subaguda (SMON) (MEADE, 1975). Um sinal patognomônico dos pacientes diagnosticados com SMON era a tonalidade verde escura da língua, que posteriormente foi atribuída a um depósito de ferro complexado ao clioquinol, o que tornou a estrutura caracterizada por agir como complexante de metais como ferro, cobre e zinco no organismo.

Atualmente, sabe-se que o clioquinol pode ser utilizado como composto atenuante de metaloproteína (MPAC) (PEREZ, 2019). Porém devido aos relatos

de neurotoxicidade, devido às altas dosagens administradas na época, suas formulações orais foram retiradas de comercialização, no Japão, na década de 1970, e no restante do mundo em 1985 (SUMMERS, 2020). Cabe ressaltar, que os efeitos colaterais identificados na época de 70, parecem ter relação tanto com as superdosagens do fármaco quanto à uma população específica, a japonesa, a qual apresentava baixos níveis de vitamina B12 (JOAQUIM et al., 2021). Entretanto, as formulações antimicrobianas de uso tópico contendo as 8-hidroxiquinolina (8HQ) continuaram disponíveis comercialmente como substâncias antissépticas, desinfetantes, pesticidas, fármacos antifúngicos e antiprotozoários desde 1930 (SUMMERS, 2020). Durante a década de 2000, o interesse na utilização deste fármaco, entretanto com dosagens muito inferiores às utilizadas antigamente, têm demonstrado eficácia no possível tratamento de patologias não-infecciosas, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington (PIPPI et al., 2019a).

As 8HQ e seus derivados apresentam amplas funções biológicas, inclusive antimicrobianas, as quais estão relacionadas ao grupo hidroxila na posição 8 do anel da quinolina. Uma grande variedade das atividades biológicas pode ser obtida a partir das modificações apropriadas dos substituintes do núcleo 8HQ fazendo com que este seja considerado uma estrutura privilegiada. Provavelmente a interação do clioquinol com a membrana celular das bactérias, deve-se à característica altamente lipofílica do complexo, permitindo sua entrada e interação com seu alvo, que poderão ser os sítios ligantes de metais nas enzimas bacterianas (PIPPI et al., 2019a; BOFF, 2019).

Diferentes dos quelantes tradicionais, os compostos atenuantes de proteínas metálicas têm apenas afinidade moderada por íons metálicos e são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. Atualmente, vários grupos de pesquisas estão realizando tentativas de melhoramento de estruturas baseadas no clioquinol (PEREZ; SKLAR; CHIGAEV, 2019).

Com a atual urgência de novas alternativas terapêuticas, a pesquisa de novos agentes com atividade antifúngica já comprovada e a modificação de suas respectivas estruturas a fim de se obter uma melhoria em suas ações, parece ser uma via interessante devido a rapidez proporcionada frente a descoberta de

novos compostos antimicóticos. E assim, tanto a 8HQ, como seus derivados, se apresentam como importantes componentes deste cenário (PIPPI et al., 2019b).

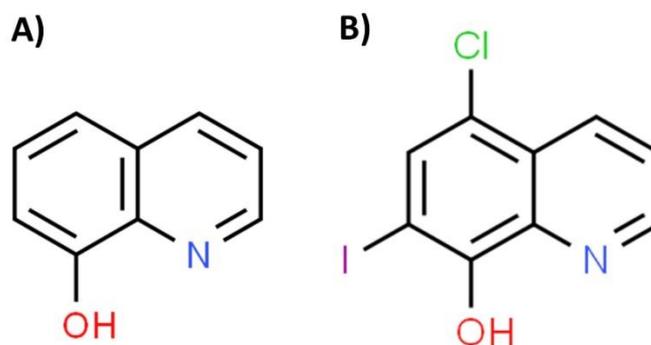


Figura 9. Estrutura química da 8-hidroxiquinolina e do clioquinol, respectivamente.

CAPÍTULO I

O texto completo do CAPÍTULO I, que no texto completo da dissertação defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 49 – 71, foi suprimido por tratar-se de manuscrito submetido para publicação em periódico científico. Este capítulo avaliou o perfil de suscetibilidade de cepas do gênero *Trichophyton* frente a agentes antifúngicos comerciais, sozinhos e em diferentes combinações na presença e ausência de dexametasona. A melhor combinação foi avaliada quanto a sua toxicidade em modelo alternativo, irritabilidade, permeação e análise histológica.

4. DISCUSSÃO GERAL

As alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento das dermatofitoses ainda permanecem sobre problemáticas antigas como o tempo prolongado de tratamento, desenvolvimento de resistência pelas cepas devido a exposição a concentrações sub-inibitórias de antifúngicos ao longo tempo de tratamento, e reincidência de infecções (SMITH & MCGINNIS, 2011; MARTINEZ-ROSSI ET AL., 2018; SACHELI & HAYETTE, 2021). Muitas vezes esses fatores fazem com que os pacientes abandonem o tratamento. Em casos de indivíduos portadores de alguma comorbidade, os casos são mais delicados, podendo ocorrer o agravamento do quadro clínico e ocasionar infecções sistêmicas, embora raras (BISHNOI, VINAY & DOGRA, 2018; WANG et al., 2021).

Muitos estudos são focados no desenvolvimento de novos fármacos, entretanto, os custos envolvidos em ensaios de triagem, pré-clínicos e clínicos tornam esse processo extremamente dispendioso, além de oneroso (MAZZUCATO, 2016; JAYASUNDARA ET AL., 2019). Para tanto, pesquisadores acabam utilizando alternativas de baixo custo e eficazes baseadas no reposicionamento de fármacos e combinações (KIM et al., 2020; ZHANQ et al., 2021; VALLIÈRES et al., 2020). Nosso estudo mostrou que associações entre TBF, CP, CQ e 8HQ apresentaram efeito sinérgico para cepas de *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* na presença e ausência de dexametasona, sendo a combinação entre CP+8HQ com menor ICIF. De forma geral, a dexametasona não interferiu sobre a atividade dos antifúngicos.

Alguns estudos apontam que o uso de corticosteroides pode prejudicar o tratamento das dermatofitoses resultando em complicações e efeitos colaterais. Entretanto, o uso indiscriminado e incorreto, tanto de antifúngicos como de corticosteroides inviabilizam o sucesso do tratamento (VERMA & VASANI, 2016; RANA, GHADLINGE & ROY, 2021). Estudos também demonstram que o uso de corticosteroides associados a terapia antifúngica é importante para a redução do processo inflamatório presente no local da lesão e prurido, auxiliando na redução do tempo de tratamento quando administrado concomitantemente aos fármacos corretos. Entretanto quando o uso de corticosteroides, se der de maneira

errônea, pode ocasionar o aumento/agravamento da infecção (SCHALLER et al., 2016; SPADA et al., 2018).

Os resultados realizados com a combinação de CP+8HQ para testes de toxicidade *in vivo* utilizando modelo alternativo *T. molitor*, juntamente aos experimentos de irritabilidade e histopatológico apresentaram um bom perfil de segurança, não apresentando diferenças significativas quando comparados aos controles, sejam os fármacos isolados ou em combinação com/sem DM. Além disso, DM não foi capaz de prejudicar a atividade dos fármacos testados. Embora CP e 8HQ sejam relatados na literatura como um possível mecanismo de ação quelante de metais, quando associados não demonstraram interferir na atividade antifúngica. Estes achados indicam que a combinação entre CP+8HQ e DM representam promissora alternativa que pode contribuir para tratamento de dermatofitoses com associações inéditas, não descritas na literatura até o presente momento.

5. CONCLUSÃO GERAL

- As cepas observadas em nosso estudo, apresentaram um bom perfil de sensibilidade frente aos fármacos testados e, ausência da mesma, frente à dexametasona, como já esperado.
- Os resultados de todas as cinco combinações testadas (CQ + 8HQ, CQ + CP, CQ + TBF, 8HQ + CP, 8HQ + TBF) tanto na presença quanto na ausência de DM demonstraram em sua grande maioria ação de indiferença, porém, ações de antagonismo (mesmo que em minoria) e de sinergismo também foram observadas.
- A associação que apresentou melhor ICIF foi a de CP+8HQ conjuntamente com DM, a qual se mostrou segura nos testes de irritabilidade e toxicidade.
- Este trabalho apresentou resultados promissores indicando que a associação entre CP+8HQ conjuntamente com DM se apresenta como alternativa no tratamento de dermatofitoses. Apresentamos uma associação inédita, não descrita na literatura até o presente momento, que aumenta o arsenal terapêutico de combate às dermatofitoses. Dessa forma, representa uma possibilidade para futuros estudos em modelos in vivo superiores.

6. REFERÊNCIAS

ACHTERMAN, R.R. et al. Dermatophytes activate skin keratinocytes via mitogen-activated protein kinase signaling and induce immune responses. *Infection and Immunity*, v. 83, n. 41705-1714, 2015.

AFZAL, O. et al. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European journal of medicinal chemistry*, v. 97, p. 871-910, 2015.

AGRAWAL, S.; NANDEIBAM, J.; DEVI, I. Danger of exposure to keratinophilic fungi and other dermatophytes in recreational place in the northeast region of India. *Aerobiologia*, v. 37, p. 755–766, 2021.

AMER, R.; EL-OSAILY, G.; GAD, S. Design and optimization of topical terbinafine hydrochloride nanosponges: Application of full factorial design, in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, v. 11, n. 1, p. 13–19, 2020.

ANKAD, B. et al. Dermoscopic characterization of dermatophytosis: A preliminary observation. *Indian Dermatology Online Journal*, v. 11, n. 2, p. 202, 2020.

ARAÚJO, G.M.L. et al. Superficial mycoses in Paraíba: a comparative analysis and bibliographical revision *Micoses superficiais na Paraíba: análise comparativa e revisão literária*. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, v. 85, n. 6, p. 943–949, 2010.

AZANZA, J.R.; GARCÍA-QUETGLAS, E.; SÁDABA, B. Farmacología de los azoles. *Revista Iberoamericana de Micología*. v. 24, n. 3, p. 223-227, 2007.

BENITEZ, L.L.; CARVER, P.L. Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs*, v. 79, n. 8, p. 833-853, 2019.

BISHNOI, A.; VINAY, K.; DOGRA, S. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *The Lancet. Infectious diseases*, v. 18, n. 3, p. 250-251, 2018.

BOFF, R.T. Avaliação da atividade antimicrobiana de derivados de 8-hidroxiquinolina. *Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente) - Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 33. 2019.*

BRASCH, J.; ZALDUA, M. Enzyme patterns of dermatophytes. *Mycoses*, v. 37, n 1-2, p. 11-16, 1994.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica /Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Anvisa, 2013. Disponível em: chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcgclcfindmkaj/https://www.saude.gov.br/imagens/imagens_migradas/upload/arquivos/2017-02/modulo-8---deteccao-e-identificacao-de-fungos-de-importancia-medica.pdf

BURKHART, C. N.; BURKHART, C. G.; GUPTA, A. K. Dermatophytoma: Recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 47, n. 4, p. 629–631, 2002.

CAHOON, L. Curious case of clioquinol 2009. *Nature medicine*, v. 15, p. 356–360, 2009.

CARRILLO-MUÑOZ, A. J. et al. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 27, n. 2, p. 49–56, 2010.

CATALÁN, M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 23, n. 1, p. 39-49, 2006.

CCANA, C. M.; CRUZ, C. T.; JIMÉNEZ, C. D. C. Actividad anti-Trichophyton rubrum del aceite esencial de Clinopodium brevicalyx y elaboración de una emulsión tópica. *Rev. Investig. Altoandin*, v. 22, p. 2–182, 2020.

CHAVES, M. A. et al. Synergistic association of clioquinol with antifungal drugs against biofilm forms of clinical Fusarium isolates. *Mycoses*, v. 63, n. 10, p. 1069–1082, 2020.

CLSI - Clinical Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous fungi; Approved Standard 2nd ed. Document M38-A2. Wayne, PA, USA, 2008.

DA COSTA, B. et al. Evaluation of activity and toxicity of combining clioquinol with ciclopirox olamina and terbinafine in alternative models of dermatophytosis. *Mycoses*, v. 64, n. 7, p. 727–733, 2021.

DALLA LANA, D. F. et al. Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento. *Clinical & Biomedical Research*, v. 36, n. 4, p. 230–241, 2016.

DE FARIA, L. VIEIRA. ESTUDO DA INTERAÇÃO DE *Acanthamoeba castellanii* SOBRE O FUNGO *Trichophyton rubrum*. Belo Horizonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, 2019.

DENNING, D.W. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. v. 362, n. 9390, p. 1142-1151, 2003.

DESAI, J.V.; MITCHELL, A.P.; ANDES, D.R. Fungal biofilms, drug resistance, and recurrent infection. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 4, n. 10, a019729, 2014.

DIAS, M.F.R.G. et al. Update on therapy for superficial mycoses: review article part I. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, v. 88, n. 5, p. 764–74, 2013.

DOGRA, S.; SHAW, D.; RUDRAMURTHY, S. M. Antifungal Drug Susceptibility Testing of Dermatophytes: Laboratory Findings to Clinical Implications. *Indian Dermatology Online Journal*, v. 10, n. 3, p. 225, 2019.

DONADU, M. G. et al. Colombian essential oil of *ruta graveolens* against nosocomial antifungal resistant *Candida* strains. *Journal of Fungi*, v. 7, n. 5, 2021.

ELY, J.W.; ROSENFELD, S.; SEABURY, S.M. Diagnosis and management of tinea infections. *American family physician*, v. 90, n. 10, p. 702-710, 2014.

ERBAGCI Z. Topical therapy for dermatophytoses: should corticosteroids be included? *American journal of clinical dermatology*, v. 5, n. 6, p. 375-384, 2004.

ESTRUZANI, T.; KOZUSNY-ANDREANI, D. I. Eficácia de extratos plantas medicinais no controle in vitro de *Candida albicans*. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 3, p. e53311326779, 2022.

FAWAY, É.; LAMBERT DE ROUVROIT, C.; POUMAY, Y. In vitro models of dermatophyte infection to investigate epidermal barrier alterations. *Experimental Dermatology*, v. 27, n. 8, p. 915–922, 2018.

FUENTEFRIA, A.M. et al. Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Letters in applied microbiology*, v. 66, n. 1, p. 2- 13, 2018.

GARG, J. et al. Rapid detection of dermatophytes from skin and hair. *BMC research notes*, v. 2, p. 60, 2009.

GNAT, S.; ŁAGOWSKI, D.; NOWAKIEWICZ, A. Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. *Journal of Applied Microbiology*, v. 129, p. 212–232, 2020.

GNAT, S.; NOWAKIEWICZ, A.; ŁAGOWSKI, D.; ZIĘBA, P. Host- and pathogen-dependent susceptibility and predisposition to dermatophytosis. *Journal of medical microbiology*. v. 68, n. 6, p. 823–836, 2019.

GODOY-MARTINEZ, P. et al. Onychomycosis in São Paulo, Brazil. *Mycopathologia*, v. 168, p. 111–116, 2009.

GONDIM, A. L. L. D. C.; ARAÚJO, A. K. L. Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da dermatofitose em cães e gatos e sua importância como zoonose. *Rev. Bra. Edu. Saúde*, v. 10, n. 1, p. 86–94, 2020.

GUPTA, R.; LUXAMI, V.; PAUL, K. Insights of 8-hydroxyquinolines: A novel target in medicinal chemistry. *Bioorganic chemistry*. v. 108, p. 104633.

HAY, R.J. Tinea Capitis: Current Status. *Mycopathologia*. v. 182, n. 1-2, p. 87-93, 2017.

JAYASUNDARA, K. et al. Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet journal of rare diseases*. v. 14, n. 1, p. 12, 2019.

JOAQUIM, A.R. et al. Novel Antimicrobial 8-Hydroxyquinoline-Based Agents: Current Development, Structure-Activity Relationships, and Perspectives. *Journal of medicinal chemistry*. v. 64, n. 22, p. 16349-16379, 2021.

KANO, R., KIMURA, U., KAKURAI, M.. *Trichophyton indotineae* sp. nov.: A New Species. *Mycopathologia* 185, 947–958 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00455-8>

KIM, J.H. et al. Antifungal Drug Repurposing. *Antibiotics (Basel)*, v. 9, n. 11, p. 812, 2020.

KÖHLER, J. R.; CASADEVALL, A.; PERFECT, J. The spectrum of fungi that infects humans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 5, n. 1, p. a019273, 2015.

KRSMANOVIC, M. et al. Hydrodynamics and surface properties influence biofilm proliferation. *Advances in colloid and interface science*. v. 288, p. 102336, 2021.

KURN, H.; WADHWA, R. Itraconazole. In *StatPearls*. 2022.

LEE, G.Y.; KIM, W.S. Tinea corporis of the shin and chest successfully treated with a topical antifungal and corticosteroid cream. *Mycoses*, v. 51, n. 4, p. 34–36, 2008.

LEITE, W. F.; MEDEIROS FILHO, O. B. DE; SOUSA, M. N. A. Eficácia do uso dos corticosteroides como terapia adjuvante no choque séptico. *Brazilian Journal of Production Engineering*, v. 8, n. 1, p. 92–106, 2022.

LEMOS, P. F. S. et al. Infecções fúngicas cutâneas podais como preditoras de complicações em pessoas com diabetes: uma revisão integrativa. *Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde*, v. 10, n. 2, 2021.

LOPES, A.I.; TAVARIA, F.K.; PINTADO, M.E. Conventional and natural compounds for the treatment of dermatophytosis. *Medical Mycology*, v. 58, n. 6, p. 707-720, 2020.

MACHADO, G.R.M. et al. Chloroacetamide derivatives as a promising topical treatment for fungal skin infections. *Mycologia*, v. 111, n. 4, p. 612–623, 2019.

MAIKHAN, H.; MOHAMMAD-AMIN, S.; TAWFEEQ H. Morphological and Molecular Identification of *Trichophyton mentagrophytes* Isolated from Dermatophytes Patients in Garmian Area. *Zanco Journal of Pure and Applied Sciences*, v. 30, n. 4, p. 1-10, 2018.

MARKANTONATOU, A.M.; SAMARAS, K.; VYZANTIADIS, T.A. Dermatophytic Biofilms: Characteristics, Significance and Treatment Approaches. *Journal of fungi*, v. 9, n. 2, p. 228, 2023.

MARTINEZ-ROSSI, N.M. et al. State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *Journal of fungi*, v. 7, n. 8, p. 629, 2021.

MAXFIELD, L.; PREUSS, C.V.; BERMUDEZ, R. Terbinafine. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2022.

MAZZUCATO, M. High cost of new drugs. *BMJ*. v. 354, p. i4136, 2016.

MEADE, T. W. An epidemiological case-history for diagnosis myelo-optic neuropathy and clioquinol: an epidemiological case-history for diagnosis. *Between*. *British Journal of Preventive and Social Medicine*, v. 29, p. 157– 169, 1975.

MONOD, M. Secreted proteases from dermatophytes. *Mycopathologia*, v. 166, n. 5-6, p. 285-294, 2008.

MONOD, M.; MÉHUL, B. Recent Findings in Onychomycosis and Their Application for Appropriate Treatment. *Journal of fungi*, v. 5, n. 1, p. 20, 2019.

MORAES, S. S.; BADIN, R. C. Perfil do uso de antifúngicos sistêmicos em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de alta complexidade. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 6, p. e4711628385, 2022.

MORIELLO, K.A. et al. Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats.: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Veterinary dermatology*, v. 28, n. 3, p. :266-e68.

MÜLLER, G.G.; KARA-JOSÉ N.; CASTRO R.S. Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 72, n. 2, p. 132-141, 2013.

MUSHTAQ, S. et al. Impact on quality of life in patients with dermatophytosis. *Australasian journal of dermatology*, v. 61, n. 2, p. e184–e188, 2020.

NARANG, T. et al. Quality of life and psychological morbidity in patients with superficial cutaneous dermatophytosis. *Mycoses*, v. 62, n. 8, p. 680-685, 2019.

NOFAL, A.; FAWZY, M. M.; EL-HAWARY, E. E. Successful treatment of resistant onychomycosis with voriconazole in a liver transplant patient. *Dermatologic Therapy*, v. 33, n. 6, 2020.

ODINGO, J.O. et al. 8-Hydroxyquinolines are bactericidal against *Mycobacterium tuberculosis*. *Drug development research*, v. 80, n. 5, p. 566- 572.

PANACKAL, A. A.; HALPERN, E. F.; WATSON, A. J. Cutaneous fungal infections in the United States: Analysis of the national ambulatory medical care survey (NAMCS) and national hospital ambulatory medical care survey (NHAMCS), 1995-2004. *International Journal of Dermatology*, v. 48, n. 7, p. 704–712, 2009.

PEREIRA, F.O. et al. The prevalence of dermatophytoses in Brazil: a systematic review. *Journal of medical microbiology*, v. 70, n. 3, 2021.

PEREIRA, R.S. et al. Children’s public health: Danger of exposure to pathogenic fungi in recreational places in the middle-west region of Brazil. *Journal of Infection and Public Health*, v. 13, n. 1, p. 51–57, 2020.

PERES, N. T. A. et al. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n. 5, p. 657–667, 2010.

PETRUCELLI, M.F. et al. Epidemiology and diagnostic perspectives of dermatophytoses. *Journal of Fungi*, v. 6, n. 4, p. 310, 2020.

PIGATTO, G.; LOVISON, O. V. A.; CATTANI, F. Prevalência de infecções fúngicas em um laboratório de análises clínicas da cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 51, n. 3, 2019.

PIPPI, B. et al. 8-Hydroxyquinoline-5-sulfonamides are promising antifungal candidates for the topical treatment of dermatomycosis. *Journal of Applied Microbiology*, v. 128, n. 4, p. 1038–1049, 2020.

PIPPI, B. et al. New insights into the mechanism of antifungal action of 8-hydroxyquinolines. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 27, n. 1, p. 41–48, 2019a.

PIPPI, B. et al. Oral clioquinol is effective in the treatment of a fly model of *Candida* systemic infection. *Mycoses*, v. 62, n. 5, p. 475–481, 2019b.

PORTO, A.S. et al. Estudo clínico e terapêutico das dermatofitoses: revisão de literatura. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 2, n. 3, 2021.

QUEIROZ-FERNANDES, G.; SILVESTRE, E.C.A. Fungos dermatófitos e resistência a antifúngicos dermatophytes fungal and antifungal resistance. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, v. 4, p. 1-11, 2021.

RANA, P.; GHADLINGE, M.; ROY, V. Topical antifungal-corticosteroid fixed-drug combinations: Need for urgent action. *Indian journal of pharmacology*, v. 53, n. 1, p. 82-84.

ROJAS, R. et al. Evaluación morfológica y bioquímica de aislados clínicos de *Trichophyton* spp / Morphological and biochemical evaluation of clinical isolates of *Trichophyton* spp. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, v. 35, n. 1, p. 31-34, 2015.

SAADEH, H.A.; SWEIDAN, K.A.; MUBARAK, M.S. Recent Advances in the Synthesis and Biological Activity of 8-Hydroxyquinolines. *Molecules*, v. 25, n. 18, p. 4321, 2020.

SACHELI, R. et al. Epidemiology of Dermatophytes in Belgium: A 5 Years' Survey. *Mycopathologia*, v. 186, n. 3, p. 399–409, 2021.

SACHELI, R.; HAYETTE, M.P. Antifungal Resistance in Dermatophytes: Genetic Considerations, Clinical Presentations and Alternative Therapies. *Journal of fungi*, v. 7, n. 11, p. 983, 2021.

SARAF, V. et al. Effectiveness and safety of ciclopirox olamina olamine in patients with dermatophytosis: aretrospective cohort analysis. *International Journal of Research in Dermatology*, v. 7, n. 1, p. 38-43, 2021

SCHALLER, M. et al. Topical antifungal-corticosteroid combination therapy for the treatment of superficial mycoses: conclusions of an expert panel meeting. *Mycoses*. v. 59, n. 6, p. 365-373.

SCHOELER, A.P.; SGUISSARDI, C.H.; BERNARDI, E.; CEMBRANEL, L.R.; FUENTEFRIA, A.M. Prevalência de dermatófitos na rotina de micologia em

hospital particular de médio porte na cidade de Chapecó, estado de Santa Catarina, Brasil. *Rev. Ciên. Farm. Bras. Apl.*, v. 31, p.103-106, 2010.

SHEMER, A. et al. A Retrospective Study Comparing K101 Nail Solution as a Monotherapy and in Combination with Oral Terbinafine or Itraconazole for the Treatment of Toenail Onychomycosis. *Skin appendage disorders*, v. 4, n. 3, p. 166–170, 2018.

SILVA, C. S. DA et al. Etiologia e epidemiologia da tinea capitis: relato de série de casos e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 51, n.1, 2019.

SILVA, E. S. et al. Aspectos clínicos da ocorrência de dermatofitoses no Estado de Sergipe, Brasil. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, 21 ago. 2021.

SMITH, M.B.; MCGINNIS, M.R. Dermatophytosis. *Tropical Infectious Diseases: Principles. Pathogens and Practice*, p. 559–564, 2011.

SONG, Y. et al. 8-Hydroxyquinoline: a privileged structure with a broad-ranging pharmacological potential. *MedChemComm*, v. 6, n. 1, p. 61–74, 2015.

SONTHALIA, S.; AGRAWAL, M.; SEHGAL, V.N. Topical Ciclopirox olamina Olamine 1%: Revisiting a Unique Antifungal. *Indian dermatology online journal*, v. 10, n. 4, p. 481-485, 2019.

SPADA, F.; BARNES, T.M.; GREIVE, K.A. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *The Australasian journal of dermatology*, v. 59, n. 3, p. e168-e174.

SU, H. et al. Species Distinction in the *Trichophyton rubrum* Complex. *Journal of clinical microbiology*, 57(9), e00352-19, 2019.

SUGIURA, K. et al. In Vitro Combination Effect of Topical and Oral Anti-Onychomycosis Drugs on *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton interdigitale*. *Journal of Fungi*, 7(3), 208, 2021.

SUMMERS, K.L. et al. Solution Chemistry of Copper (II) Binding to Substituted 8-Hydroxyquinolines. *Inorganic Chemistry*, v. 59, n. 19, p. 13858–13874, 2020.

TERRAB, Z. et al. Syndrome de Stevens-Johnson et aggravation d'un lupus systémique induits par la terbinafine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, v. 133, n. 5, p. 463–466, 2006.

VALLIÈRES, C. et al. Repurposing Nonantifungal Approved Drugs for Synergistic Targeting of Fungal Pathogens. *ACS infectious diseases*, v. 6, n. 11, p. 2950-2958, 2020.

VERMA, S.B.; VASANI, R. Male genital dermatophytosis - clinical features and the effects of the misuse of topical steroids and steroid combinations – an alarming problem in India. *Mycoses*. v. 59, n. 10, p. 606-614, 2016.

WAGNER, D.K.; SOHNLE, P.G. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clinical microbiology reviews*, v. 8, n. 3, p. 317–335, 1995.

WANG, R. et al. Invasive dermatophyte infection: A systematic review. *Mycoses*, v. 64, n. 4, p. 340-348, 2021.

ZHOU, Z.X. et al. Antifungal Drugs and Drug-Induced Liver Injury: A Real-World Study Leveraging the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Frontiers in pharmacology*, v. 13, 891336, 2022.