

**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS A NÍVEL HOSPITALAR**

Trabalho submetido por

**Matilde Romano Fernandes**

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Setembro de 2025**



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS A NÍVEL HOSPITALAR**

Trabalho submetido por

**Matilde Romano Fernandes**

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

**Prof. Doutora Teresa Maria da Silva do Nascimento**

**Setembro de 2025**



## **Agradecimentos**

Nenhum percurso acadêmico se constrói sozinho, e esta dissertação é também fruto da dedicação, presença e incentivo de todos aqueles que me acompanharam nesta etapa.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Prof. Doutora Teresa Nascimento, pelo seu acompanhamento e orientação ao longo de todo o processo. Agradeço a paciência, a disponibilidade permanente nos momentos de maior incerteza e a partilha de conhecimentos que contribuíram de forma decisiva para a minha formação científica e acadêmica, tornando possível a concretização deste trabalho.

À minha querida família, em especial à minha mãe e ao meu pai, pelo amor incondicional e pelo apoio ininterrupto que me permitiu perseguir todos os meus objetivos. Ao meu irmão, pela presença diária e pelo humor que torna tudo mais leve. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, pelo incentivo constante e por me ajudarem a crescer e a avançar com confiança, contribuindo para a pessoa que sou hoje.

Ao meu namorado, que esteve sempre ao meu lado, acompanhando-me de perto em cada etapa deste percurso, dando-me apoio e confiança mesmo nos momentos mais desafiantes. Obrigada por me inspirares todos os dias, por partilhares comigo cada conquista, pela paciência e compreensão quando mais precisei, e por seres uma presença constante que me ajudou a crescer, a acreditar mais em mim e a tornar qualquer obstáculo mais fácil de enfrentar.

Às amigas que conheci nesta instituição, Carolina G., Carolina R. e Matilde C., o meu sincero agradecimento por tornarem os meus dias mais leves e alegres. O vosso incentivo diário, a partilha de desafios e vitórias, e a amizade genuína fizeram deste percurso uma experiência memorável. Sem vocês, teria sido muito mais difícil, e levarei para sempre comigo as lembranças e momentos que construímos juntas.

E por fim, às minhas amigas de longa data, Rita, Barroso, Mariana, Moia, Morango e Raquel, a vossa presença contínua torna difícil acreditar que houve uma altura em que não vos tinha ao meu lado. Obrigada por todos os momentos partilhados, pelas conversas, risadas e apoio, que deram cor e significado até aos dias mais exigentes.

A todos, muito obrigada!



## Resumo

As infeções fúngicas invasivas constituem atualmente um dos maiores desafios em contexto hospitalar, associando-se a elevada morbidade e mortalidade. Os géneros *Candida* e *Aspergillus* destacam-se como principais agentes etiológicos, embora outros fungos oportunistas, como *Cryptococcus*, Mucorales e *Fusarium*, assumam igualmente relevância clínica. Esta dissertação analisa o uso de antifúngicos no ambiente hospitalar, abordando a classificação das principais classes farmacológicas (azóis, polienos e equinocandinas), o respetivo espetro de ação, mecanismos de resistência e limitações terapêuticas.

São discutidos os padrões de consumo hospitalar em Portugal e na Europa, evidenciando o predomínio de terapêuticas profiláticas e empíricas, muitas vezes iniciadas sem confirmação microbiológica. Verificam-se ainda diferenças marcadas entre instituições e países, relacionadas com políticas de prescrição e disponibilidade de métodos diagnósticos. O aumento da resistência antifúngica, sobretudo em *Candida* spp. e *Aspergillus* spp., reforça a urgência de implementar programas de *antifungal stewardship*, centrados no uso racional destes fármacos, na monitorização individualizada da terapêutica e no desenvolvimento de técnicas diagnósticas mais rápidas e sensíveis.

Neste contexto, a otimização da terapêutica antifúngica torna-se crucial para melhorar os resultados clínicos e garantir a preservação da eficácia dos agentes disponíveis.

**Palavras-chave:** antifúngicos, consumo, hospital, resistência, epidemiologia



## Abstract

Invasive fungal infections remain one of the greatest challenges in the hospital setting, being associated with substantial morbidity and mortality. *Candida* and *Aspergillus* are the leading etiological agents, although other opportunistic fungi, including *Cryptococcus*, Mucorales and *Fusarium*, also carry significant clinical relevance. This dissertation explores the use of antifungal agents in hospitals, addressing the classification of the main pharmacological classes (azoles, polyenes and echinocandins), their spectrum of activity, resistance mechanisms and therapeutic limitations.

An analysis of antifungal consumption patterns in Portugal and across Europe reveals a predominance of prophylactic and empirical therapies, often initiated without microbiological confirmation. Marked differences are also observed between institutions and countries, reflecting variability in prescribing policies and access to diagnostic resources. The growing problem of antifungal resistance, particularly in *Candida* spp. and *Aspergillus* spp., highlights the urgent need to implement antifungal stewardship programs, focused on the rational use of these drugs, individualized therapeutic monitoring, and the development of faster and more sensitive diagnostic tools.

Optimizing antifungal therapy is therefore essential to improve clinical outcomes and safeguard the long-term efficacy of the available agents.

**Keywords:** antifungal agents, consumption, hospital, resistance, epidemiology



## Índice

Resumo .....	1
Abstract.....	3
Índice .....	5
Índice de figuras.....	8
Índice de tabelas.....	9
Lista de Abreviaturas .....	10
<b>1. Introdução .....</b>	<b>13</b>
1.2. Principais desafios clínicos e terapêuticos das infecções fúngicas .....	14
1.3. Objetivos .....	14
<b>2. Abordagem terapêutica nas infecções antifúngicas .....</b>	<b>16</b>
2.1. Estratégias de utilização clínica .....	16
2.2. Principais classes de antifúngicos .....	18
2.2.1. Azóis .....	18
2.2.2. Polienos.....	19
2.2.3. Equinocandinas .....	20
2.3. Avaliação da suscetibilidade antifúngica .....	23
2.4. Novas moléculas antifúngicas.....	24
<b>3. Principais fungos em infecções hospitalares .....</b>	<b>26</b>
3.1.1. Introdução .....	26
3.1.2. Mecanismos de patogênese.....	26
3.1.3. Fatores predisponentes do hospedeiro.....	28
3.1.4. Epidemiologia .....	29
3.1.5. Diagnóstico .....	30
3.1.6. Tratamento .....	32
3.1.6.1. Tratamento profilático.....	32
3.1.6.2. Tratamento de CI .....	33
3.2.1. Introdução .....	34
3.2.2. Mecanismos de patogênese.....	35
3.2.3. Fatores predisponentes do hospedeiro.....	36
3.2.4. Epidemiologia .....	37
3.2.5. Diagnóstico .....	37
3.2.6. Tratamento .....	38
3.2.6.1. Tratamento profilático.....	39
3.2.6.2. Tratamento de AI pulmonar e extrapulmonar .....	39

3.3.	Outros fungos.....	41
3.3.1.1.	Introdução .....	41
3.3.1.2.	Mecanismos de patogénese.....	41
3.3.1.3	Fatores predisponentes do hospedeiro .....	42
3.3.1.4.	Epidemiologia .....	42
3.3.1.5.	Diagnóstico .....	43
3.3.1.6.	Tratamento .....	43
3.3.2.	Mucormycetes.....	44
3.3.2.2.	Mecanismos de patogénese.....	44
3.3.2.3.	Fatores predisponentes do hospedeiro.....	45
3.3.2.4.	Epidemiologia .....	45
3.3.2.5	Diagnóstico .....	46
3.3.2.6.	Tratamento .....	47
3.3.3.1.	Introdução .....	48
3.3.3.2.	Mecanismos de patogénese.....	49
3.3.3.3.	Fatores predisponentes do hospedeiro.....	49
3.3.3.4.	Epidemiologia .....	50
3.3.3.5.	Diagnóstico .....	50
3.3.3.6.	Tratamento .....	51
<b>4.</b>	<b>Prevalência de utilização de fármacos antifúngicos a nível hospitalar .....</b>	<b>53</b>
4.1.1.	Consumo em Portugal.....	53
4.1.2.	Panorama europeu.....	55
4.2.	Fatores que influenciam o consumo.....	56
4.2.1.	Considerações farmacoeconómicas.....	57
4.2.2.	Tipos de utilização clínica .....	59
4.2.2.1.	Uso profilático, empírico, preemptivo e direcionado.....	59
4.2.2.2.	Perfil dos pacientes e escolha terapêutica .....	61
4.3.	Consumo e Resistência Antifúngica .....	64
4.3.2.	Impacto do consumo na resistência antifúngica em ambiente hospitalar .....	65
4.3.3.	Estratégias de otimização do uso de antifúngicos.....	65
<b>5.</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>Referências bibliográficas .....</b>	<b>69</b>



## **Índice de figuras**

<b>Figura 1</b> - Terapêutica preferencial para a candidemia sem envolvimento de órgãos em adultos, quando toda a terapêutica antifúngica está disponível (Adaptado de Cornely et al., 2025).....	34
<b>Figura 2</b> - Terapêutica recomendada para AI (doença pulmonar e extra-pulmonar) (Ullmann et al., 2018).....	40
<b>Figura 3</b> -Terapêutica para recomendada para criptococose (Chang et al., 2021). .....	44
<b>Figura 4</b> - Terapêutica recomendada para a mucormicose (Cornely, Alastruey-Izquierdo, et al., 2019).....	48
<b>Figura 5</b> - Terapêutica recomenda para FI (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021)..	52
<b>Figura 6</b> - Consumo total (comunitário e hospitalar) de antifúngicos para uso sistémico de grupos ATC J02 e D01B em Portugal, entre os anos 2019 e 2023 (Antimicrobial Consumption in the EU/EEA (ESAC-Net), 2023a). .....	55
<b>Figura 7</b> - Prevalência de utilização de antimicóticos (grupo ATC J02 e nistatina A07AA02) (percentagem de pacientes hospitalizados que receberam algum antimicótico para uso sistémico) (European Centre for Disease Prevention and Control., 2024). .....	56

## **Índice de tabelas**

<b>Tabela 1</b> - Grupos de risco elegíveis para profilaxia antifúngica e condições imunológicas subjacentes (Adaptado de Sprute et al., 2023).....	17
<b>Tabela 2</b> - Perfil farmacológico dos diferentes antifúngicos (azóis, polienos e equinocandinas). (Pharmacology of azoles - UpToDate, 2025) (Pharmacology of amphotericin B - UpToDate, 2025) (Pharmacology of echinocandins and other glucan synthesis inhibitors – UpToDate,2025).....	21
<b>Tabela 3</b> - Suscetibilidade antifúngica. (Dannaoui, 2017) (Morio et al., 2017) (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021).....	24
<b>Tabela 4</b> - Classificação e caracterização das novas moléculas antifúngicas (Adaptado de Hoenigl, Sprute, et al., 2021).....	25
<b>Tabela 5</b> - Fatores de risco associados à candidíase invasiva (Adaptado de Yapar, 2014).....	28
<b>Tabela 6</b> - Fatores epidemiológicos das diferentes espécies de <i>Candida</i> spp. (Adaptado de Lass-Flörl et al., 2024).....	30
<b>Tabela 7</b> - Fatores de risco para AI (Adaptado de Cadena et al., 2021).....	36
<b>Tabela 8</b> - Fatores de risco para Criptococose (Adaptado de Maziarz & Perfect, 2016). .....	42
<b>Tabela 9</b> - Fatores de risco para FI em indivíduos imunocomprometidos e imunocompetentes (Adaptado de Nucci & Anaissie, 2023).....	49
<b>Tabela 10</b> - Opções terapêuticas em função do tipo de paciente e situação clínica (Chatelon et al., 2019; Pagano et al., 2025; Pilmis et al., 2015; Stockmann et al., 2014). .....	62

## **Lista de Abreviaturas**

**AFS** - Antifungal stewardship

**AI** - Aspergilose invasiva

**ALS** - Agglutinin-like sequence

**Als3** - Agglutinin-Like Sequence 3

**Arf** - Fator de ribosilação de ADP

**Arp** - Protease alcalina Rhizopu

**ATC** - Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

**AV** - Anos de vida

**BDG** - (1,3)- $\beta$ -D-glucano

**cAMP** - Monofosfato cíclico de adenosina

**CaN** - Calcineurina

**CAPA** - Aspergilose pulmonar associada à COVID-19

**CI** - Candidíase invasiva

**CICr** - Clearance de creatinina

**CotH** - Proteína do revestimento do esporo

**DDD** - Dose Diária Definida

**DPOC** - Doença pulmonar obstrutiva crónica

**ECDC** - European Centre for Disease Prevention and Control

**ESAC** - European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

**EU/EEA** - European Union / European Economic Area

**FI** - Fusariose invasiva

**FISH** - Hibridização in situ por fluorescência com ácido nucleico peptídico

**FTR1** - Permease de ferro de alta

**GM** - Galactomanano

**GMS** - Coloração metenamina-prata de Grocott-Gomori

- HWP** - Hyphal wall protein
- IAPA** - Aspergilose invasiva associada a Influenza
- IFI** - Infecções fúngicas invasivas
- IH** - Insuficiência hepática
- IR** - Insuficiência renal
- LCR** - Líquido cefalorraquidiano
- LLA** - Leucemia linfóide aguda
- LMA** – Leucemia mieloide aguda
- MALDI-TOF** - Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight
- MAPK** - Proteína quinase ativada por mitógenos
- MAR** - Melting de alta resolução
- NIH** - National Institutes of Health
- OMEC** - Oxigenação por membrana extracorporal
- OMS** - Organização mundial de saúde
- PAS** - Ácido periódico de Schiff
- PCR** - Polymerase Chain Reaction
- PPS** - Point Prevalence Survey
- QALYs** - Quality-Adjusted Life Years)
- qPCR** - PCR quantitativa
- RM** - Ressonância magnética
- SAPs** - Proteases serina e aspartato
- SNC** - Sistema nervoso central
- SNG** - Teste de sequenciação de nova geração
- TC** - Tomografia Computadorizada
- TCTH** - Transplante de células-tronco hematopoéticas
- TDM** - Therapeutic Drug Monitoring
- UCI** - Unidades de cuidados intensivos
- VIH** - Vírus da imunodeficiência humana



## 1. Introdução

### 1.1. Contextualização das infecções fúngicas hospitalares

Os fungos são considerados microrganismos eucariotas que se podem apresentar como filamentosos (bolors), leveduras ou até mesmo como uma combinação de ambas as formas. As leveduras são fungos unicelulares, podendo formar hifas e pseudo-hifas, já os bolors crescem em filamentos, denominados por hifas, que podem ser ou não divididos por septos, apresentando uma quantidade variável de núcleos. Os fungos que possuem a capacidade de se apresentar de duas maneiras distintas (levedura ou fungo filamentoso) são denominados como fungos dimórficos (Carmo et al., 2023).

De um modo geral, em termos estruturais, os fungos possuem uma parede celular com duas camadas e uma membrana celular com diferentes componentes. A parede celular é essencial para a integridade e proteção do fungo, sendo constituída por quitina, glicanos, manoproteínas e outros componentes, como lípidos e enzimas. Já a membrana celular é semelhante à das células humanas, diferenciando-se ligeiramente na sua composição: possui ergosterol como principal esteroide, fosfolípidos e proteínas de transporte (*The Fungal Cell Wall*, 2017).

Atualmente, os fungos oportunistas constituem um problema de saúde pública crescente, sendo as infecções fúngicas invasivas (IFI) responsáveis por uma elevada mortalidade. Estima-se que, anualmente, ocorram cerca de 3,8 milhões de mortes associadas a estas infecções, das quais aproximadamente 2,6 milhões (67,6%) são diretamente atribuíveis às IFI. Entre estas, a aspergilose invasiva (AI) e a candidíase invasiva (CI) destacam-se pela sua maior relevância clínica. Estima-se que, anualmente, ocorram cerca de 2,1 milhões de casos de AI, afetando principalmente pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), neoplasias hematológicas, cancro do pulmão ou internados em unidades de cuidados intensivos (UCI). Também a CI, incluindo a candidemia, apresenta uma incidência elevada de aproximadamente 1,6 milhões de casos por ano, sendo uma das principais causas de infeção fúngica em ambiente hospitalar. Outros fungos, como espécies da ordem Mucorales e *Fusarium* sp. têm sido também identificados com maior frequência, representando cerca de 300 mil casos anuais a nível mundial (Denning, 2024). Existem diversas variações epidemiológicas entre países, e mesmo entre instituições do mesmo país, devido às diferentes práticas médicas. Ainda assim, quase todas as IFI são oportunistas, ocorrendo com maior frequência em indivíduos com um sistema imunitário

com uma deficiência hereditária ou adquirida significativa (Maertens, Pagano, et al., 2022).

Desta forma, um resultado clínico bem-sucedido requer um diagnóstico precoce e uma terapêutica antifúngica eficaz, o que se revela particularmente desafiante devido ao número restrito de opções terapêuticas disponíveis e à elevada frequência de desenvolvimento de resistências (Perlin et al., 2017a).

## 1.2. Principais desafios clínicos e terapêuticos das infecções fúngicas

A resistência antifúngica pode ser considerada intrínseca (primária) ou adquirida (secundária). A primeira é uma característica natural do fungo, em que a sua fisiologia já o torna resistente a determinados antifúngicos, já a resistência adquirida, surge em algumas subpopulações de fungos, que ao longo do tempo desenvolvem a capacidade de sobreviver à ação de um antifúngico, anteriormente eficaz (Lass-Flörl & Steixner, 2023). Esta resistência pode surgir por diversos fatores: o uso frequente ou inadequado de antifúngicos, como por exemplo em profilaxia, uma concentração insuficiente de fármaco antifúngico, as possíveis interações medicamentosas, questões farmacocinéticas como a biodisponibilidade e as diferenças individuais no metabolismo e até mesmo a má adesão do paciente (Ben-Ami & Kontoyiannis, 2021a).

A resistência antifúngica tem vindo a aumentar, sendo uma ameaça à terapêutica do paciente e ao sucesso clínico. Em particular, o aparecimento de resistência adquirida em *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. é uma preocupação crescente, exigindo estratégias eficazes para garantir a seleção adequada do agente antifúngico (Lamoth et al., 2020). Atualmente, observa-se um aumento de espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol como *Candida auris* (atualmente denominada *Candidozyma auris*) e *Candida parapsilosis*, o que constitui um desafio global significativo, sendo importante diferenciar os isolados suscetíveis dos isolados resistentes (Cornely et al., 2025).

## 1.3. Objetivos

As infecções fúngicas hospitalares representam um desafio crescente a nível mundial, especialmente devido ao aumento da resistência antifúngica e à complexidade das atuais terapêuticas.

Neste contexto, a presente dissertação tem como principal objetivo analisar o uso de antifúngicos em ambiente hospitalar, avaliando os seus padrões de consumo e os fatores que influenciam o desenvolvimento de resistências.

Para tal, foram definidos objetivos específicos: analisar a classificação dos diferentes agentes antifúngicos, com descrição dos mecanismos de ação respectivos, bem como espectro de atividade e limitações terapêuticas; caracterizar as infecções fúngicas hospitalares, com identificação dos principais agentes etiológicos, dando especial destaque a *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. e abordando também outros fungos importantes, como *Fusarium* spp., Mucorales e *Cryptococcus* spp. ; avaliar os padrões de consumo de antifúngicos nos hospitais, identificando as práticas de prescrição e correlacionando-as com o desenvolvimento de resistência antifúngica e, por fim, analisar estratégias de mitigação da resistência antifúngica.

## **2. Abordagem terapêutica nas infeções antifúngicas**

A utilização de medicamentos antifúngicos começou na década de 1950 com o aparecimento da classe dos polienos, onde se utilizava a nistatina, natamicina e a anfotericina B, que, até aos dias de hoje, tem sido utilizada no tratamento de IFI. Ainda assim, com o avanço do seu uso foram descobertos efeitos adversos graves, o que estimulou o desenvolvimento de novas classes antifúngicas atualmente utilizadas (Carmo et al., 2023). Para além disso, o tratamento antifúngico varia consoante o estado clínico do paciente e a avaliação do risco de infeção, podendo este ser profilático, preemptivo ou empírico (Sprute et al., 2023).

### **2.1. Estratégias de utilização clínica**

A profilaxia é uma das principais estratégias no uso de antifúngicos, sendo definida como a administração destes fármacos a pacientes sem infeção fúngica confirmada ou suspeita, mas que apresentam fatores de risco significativos para o seu desenvolvimento, prevenindo dessa forma as IFI. Para uma profilaxia eficaz, é fundamental identificar corretamente os pacientes de alto risco, prever quais os fungos mais prováveis de causar infeção e selecionar o antifúngico mais adequado, ajustado às características do paciente, de forma a maximizar a eficácia e minimizar efeitos adversos (Cornely, Hoenigl, et al., 2019).

A tabela 1 apresenta as diversas situações de risco que justificam a profilaxia, assim como as condições imunológicas subjacentes.

**Tabela 1** - Grupos de risco elegíveis para profilaxia antifúngica e condições imunológicas subjacentes (Adaptado de Sprute et al., 2023).

Grupos de risco	Condições imunológicas subjacentes
Neoplasias hematológicas (Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Síndromes Mielodisplásicas)	Neutropenia* prolongada (>10 dias)
Leucemia Linfóide Aguda (LLA)	Neutropenia* prolongada (>10 dias)
Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (autólogo)	Neutropenia*
TCTH (alógeno)	Neutropenia* prolongada (>10 dias) Administração concomitante de corticosteroides e/ou inibidores da calcineurina
Terapia com células T modificadas com recetor antigénico quimérico (CAR-T)	Neutropenia* Administração concomitante de corticosteroides
Transplante de órgãos sólidos (pulmão, fígado, rim, pâncreas, coração)	Administração concomitante de corticosteroides e/ou inibidores da calcineurina (atividade reduzida das células T).
Estado crítico após cirurgia abdominal; Perfuração gastrointestinal ou deiscência anastomótica	Variável
Estado crítico com pneumonia viral	Imunossupressores como dexametasona e tocilizumab
Doenças imunológicas hereditárias CGD (Doença Granulomatosa Crónica), Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de DiGeorge e outras	Variável

\*Neutropenia < 500/mm<sup>3</sup>

A terapêutica antifúngica empírica é amplamente utilizada em pacientes imunocomprometidos ou com elevado risco de IFI, sendo iniciada sem necessidade de confirmação microbiológica ou imagiológica. No passado, esta abordagem foi adotada devido às dificuldades no diagnóstico e ao prognóstico desfavorável das IFI. Evidências sugerem que um número significativo de infecções fúngicas permanece não diagnosticado durante a vida do paciente e que a ausência de tratamento empírico está associada a uma maior incidência das mesmas (Mercier & Maertens, 2017). No entanto, a sua eficácia tem sido questionada, uma vez que não demonstrou um impacto significativo na redução da mortalidade e está associada a um aumento na ocorrência de efeitos adversos (Mercier & Maertens, 2017) (Maertens, Lodewyck, et al., 2022).

Ensaio clínicos aleatórios sustentam a utilização de anfotericina B lipossomal e caspofungina no tratamento empírico. O fluconazol pode constituir uma alternativa em

locais com baixa prevalência de espécies com resistência intrínseca, como *C. krusei* (atualmente denominada *Pichia kudriavzevii*) e algumas estirpes de *C. glabrata* (atualmente denominada *Nakaseomyces glabratus*), bem como de *Aspergillus* spp. (Mercier & Maertens, 2017).

O tratamento preemptivo das IFI surgiu como uma alternativa às estratégias profiláticas e empíricas, permitindo uma abordagem mais direcionada e racional da terapêutica antifúngica. Este, consiste na administração de antifúngicos apenas a pacientes de alto risco para IFI que apresentem sinais clínicos sugestivos de infeção, como alterações nos exames imagiológicos (por exemplo, lesões pulmonares na tomografia computadorizada (TC)) e/ou marcadores laboratoriais positivos, como o galactomanano (GM) para *Aspergillus* spp. ou o marcador pan-fúngico (1,3)- $\beta$ -D-glucano (BDG). Desta forma, este tratamento visa equilibrar a necessidade de uma intervenção precoce com a minimização do uso indiscriminado de antifúngicos, proporcionando uma abordagem mais eficaz e eficiente na gestão das IFI (Sprute et al., 2023) (Fung et al., 2015).

O tratamento direcionado consiste na administração de antifúngicos apenas após a confirmação do diagnóstico de infeção fúngica, obtida por métodos como cultura, biópsia ou exames de imagem. Esta abordagem permite selecionar o fármaco mais adequado ao agente identificado e ao seu perfil de sensibilidade, garantindo um tratamento eficaz e evitando o uso excessivo de medicamentos de largo espectro. Na prática, pode iniciar-se com um antifúngico de espectro amplo, como uma equinocandina, realizando-se posteriormente a transição para um agente mais específico, como o fluconazol, quando apropriado. Esta estratégia distingue-se das abordagens profilática, empírica e preemptiva por depender de confirmação laboratorial antes do início do tratamento, assegurando que apenas pacientes com infeção comprovada recebem terapêutica antifúngica direcionada (R. Zaragoza et al., 2008).

## **2.2. Principais classes de antifúngicos**

Atualmente os antifúngicos são divididos em seis grandes grupos: azóis, polienos, equinocandinas, inibidores mitóticos, alilaminas e antimetabolitos, dos quais, os azóis, polienos e equinocandinas são os principais utilizados em IFI (Carmo et al., 2023).

### **2.2.1. Azóis**

Os antifúngicos azólicos que estão atualmente disponíveis dividem-se em dois subgrupos: os triazóis e os imidazóis. Os triazóis incluem fármacos como o fluconazol, itraconazol,

voriconazol, posaconazol e isavuconazol, enquanto os imidazóis englobam o cetoconazol, clotrimazol e miconazol, que nos dias de hoje, apenas são utilizados para o tratamento de infecções fúngicas superficiais da pele e mucosas (Souza et al., 2025).

Este grupo de antifúngicos atua inibindo de forma não competitiva a enzima lanosterol 14-alfa-desmetilase, enzima crucial para haver conversão de lanosterol em ergosterol (componente essencial da membrana celular fúngica). Esta inibição provoca danos à membrana celular, causando libertação do seu conteúdo e consequente lise e morte celular (Carmo et al., 2023).

Os triazóis possuem diferentes espectros de ação. O fluconazol é eficaz contra a maioria das espécies de *Candida*, exceto *C. krusei* e *C. glabrata*, e apresenta boa atividade contra *Cryptococcus* e fungos endêmicos. No entanto, tem atividade limitada contra fungos filamentosos como *Aspergillus*. O itraconazol possui um espectro de ação amplo, incluindo também fungos endêmicos e várias espécies de *Aspergillus*, bem como o voriconazol, que é particularmente eficaz contra *Aspergillus* e outros hialohifomicetes, como *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp. Por fim, o posaconazol e o isavuconazol expandiram o espectro de ação dos azóis, incluindo atividade contra os Mucorales, mantendo a eficácia sobre o espectro fúngico dos triazóis prévios (Nett & Andes, 2016) (Chatelon et al., 2019).

### 2.2.2. Polienos

Os polienos constituíram a primeira classe de antifúngicos específicos desenvolvida para o tratamento de infecções fúngicas, permanecendo em uso clínico apenas a anfotericina B, a nistatina e a natamicina (Carolus et al., 2020).

Os antifúngicos desta classe, como a anfotericina B, são originalmente obtidos a partir de *Streptomyces nodosus* e atuam ligando-se ao ergosterol da membrana fúngica. O complexo polieno-ergosterol cria poros na membrana celular, levando à formação de canais iônicos com consequente alteração eletrolítica e posterior lise e morte celular. Estes agentes também causam danos oxidativos, isto por formarem radicais livres que aumentam a permeabilidade da membrana, o que pode contribuir para a sua atividade fungicida (K. Mazu et al., 2016) (Carmo et al., 2023).

Para tratamento de infecções sistêmicas, da classe dos polienos, apenas se utiliza a anfotericina B. Porém, apesar do seu sucesso no combate às IFI, o seu uso tem sido associado a efeitos adversos significativos, destacando-se a nefrotoxicidade e as reações agudas induzidas pela administração intravenosa, como febre, náuseas, mialgias e

cefaleias. Isto, porque a Anfotericina B estimula o sistema imunitário e para além de possuir seletividade pelo ergosterol da célula fúngica, também possui afinidade pelo colesterol mamífero. Para combater estes efeitos adversos e melhorar a tolerância da anfotericina B, novas formulações foram desenvolvidas. Por conseguinte, atualmente está disponível a formulação original de desoxicolato e duas formulações lipídicas: a anfotericina B lipossômica e o complexo lipídico de anfotericina B. Para além destas, existe, ainda, uma quarta formulação, a dispersão coloidal de anfotericina B (Akinosoglou et al., 2024).

Este antifúngico é considerado um dos mais potentes, demonstrando atividade contra inúmeros agentes patogénicos fúngicos. É efetivo contra a maioria das espécies de *Candida*, à exceção de *C. lusitaniae*. Apresenta também atividade contra espécies do género *Aspergillus*, sendo *A. terreus* uma exceção, por se mostrar geralmente resistente. Para além destes fungos, este antifúngico também cobre os fungos dimórficos, incluindo muitos microrganismos patogénicos da ordem Mucorales. Posto isto, verificou-se que a Anfotericina B é eficaz contra a maioria dos fungos, mas *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp. apresentam resistência intrínseca ao fármaco (Nett & Andes, 2016).

### 2.2.3. Equinocandinas

As equinocandinas são outro grande grupo de fármacos antifúngicos, que têm como mecanismo de ação a inibição da enzima 1,3 beta-D-glicano sintetase, essencial para a síntese de BDG, um componente específico da parede celular fúngica. As equinocandinas podem ter atividade fungicida, como acontece para o género *Candida*, ou atividade fungistática, como acontece na espécies de *Aspergillus* (Carmo et al., 2023).

Atualmente disponíveis existem a caspofungina, micafungina e anidulafungina, que apresentam um espetro de ação bastante semelhante entre si. Apresentam atividade bastante potente contra a maioria das espécies de *Candida* e também são relativamente ativas contra *Aspergillus*, no entanto, no que se refere a infeções por *Cryptococcus neoformans*, Mucorales e *Fusarium* são inefetivas (Nett & Andes, 2016).

A tabela 2 resume o perfil farmacológico dos diferentes antifúngicos referidos anteriormente (azóis, polienos e equinocandinas).

**Tabela 2** - Perfil farmacológico dos diferentes antifúngicos (azóis, polienos e equinocandinas).  
(Pharmacology of azoles - UpToDate, 2025) (Pharmacology of amphotericin B - UpToDate, 2025)  
(Pharmacology of echinocandins and other glucan synthesis inhibitors – UpToDate,2035)

	Biodisponibilidade oral	Ligação às Pp*	Tempo de semivida	Metabolismo e excreção	Efeitos adversos
<b>Fluconazol</b>	>90% (não sofre alteração pela ingestão de comida ou pH estomacal elevado)	11 a 12%	24h	Eliminação renal como fármaco inalterado (80%) - ajuste em insuficiência renal (IR)  Metabolismo hepático	<b>Mais comuns:</b> cefaleias, alterações gastrointestinais, erupção cutânea, afeções hepato-biliares
<b>Isavuconazol</b>	98% (não sofre alteração pela ingestão de comida ou pH estomacal elevado)	>99%	130h	Metabolização hepática pelo CYP3A4	<b>Mais comuns:</b> alterações gastrointestinais, valores elevados dos testes químicos ao fígado, dispneia, alguns relatos de reações no local da injeção
<b>Itraconazol</b>	<b>Cápsula e comprimido orais:</b> 55% (com alimentos e bebida ácida); fármacos que aumentam o pH gástrico reduzem a absorção da cápsula  <b>Solução oral:</b> Aproximadamente 75% (sem alimentos)	99%	25 a 50h	Metabolização hepática pelo CYP3A4 em metabolitos ativos	<b>Mais comuns:</b> efeitos gastrointestinais, cefaleias, alterações do sistema nervoso, hipertensão, hipocalémia, edema periférico
<b>Posaconazol</b>	<b>Comprimido de liberação retardada:</b> 54% (preferencialmente com algum alimento)  <b>Suspensão oral:</b> Variável (absorção ideal com uma refeição rica em	>98%	Comprimidos: 26 a 31h Suspensão oral: 20-66h Intravenoso (IV): 27h	Minimamente metabolizado; a maior parte do fármaco (66%) é eliminado inalterado nas fezes	<b>Mais comuns:</b> efeitos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, e muitas vezes, aumento dos valores de bilirrubina

Avaliação do consumo de antifúngicos a nível hospitalar

	gorduras e em doses divididas)				
<b>Voriconazol</b>	90% (comprimido e suspensão oral, tomados sem alimentos)	58%	Variável (dependente da dose, concentração sérica e características específicas do paciente)	Metabolizado no fígado pelos CYPs 2C19 (principal), 2C9 e 3A4.	<p><b>Visuais:</b> Insuficiência visual (ex. visão turva, fotofobia), toxicidade neurológica associada</p> <p><b>Cutâneos:</b> Erupção cutânea, reações de fotossensibilidade, Síndrome de Stevens-Johnson (rara)</p> <p><b>Cardíacos:</b> Arritmias supraventriculares, taquicardia, bradicardia</p>
<b>Anfotericina B</b>	Biodisponibilidade oral muito baixa, não administrada por via oral	95%	<p>Inicial: aproximadamente 24h</p> <p>Depois: 15 dias</p>	<p>Metabolitos não identificados</p> <p>Eliminação bifásica</p> <p>Via de eliminação não conhecida, &lt;5% excretado na urina e bÍlis</p>	<p><b>Infusão IV:</b> náuseas, vômitos, calafrios, rigores, flebite</p> <p><b>Renal:</b> nefrotoxicidade, declínio da TFG</p> <p><b>Eletrolíticos:</b> hipocalemia, hipomagnesemia, acidose hipercalcémica</p> <p><b>Hematológicos:</b> anemia, leucopenia</p> <p><b>Hepáticos:</b> elevação de transaminases</p> <p><b>Alérgicos:</b> reações graves (raras), anafilaxia</p>
<b>Micafungina</b>	Biodisponibilidade oral muito baixa, não administrada por via oral	99,8%	14-17.2h	<b>Metabolismo hepático:</b> catecol-O-metiltransferase (COMT) e, em menor extensão, CYP1A2, 2B6, 2C e 3A4	Geralmente bem toleradas

				<b>Eliminação renal inalterada:</b> <0,7%	<b>Comuns:</b> Alterações gastrointestinais Cefaleias Elevação de testes hepáticos Flebite no local da injeção
<b>Caspofungina</b>	Biodisponibilidade oral muito baixa, não administrada por via oral	96 a 97%	27 a 50h	Metabolismo hepático <b>Eliminação renal inalterada:</b> 1%	
<b>Anidulafungina</b>	Biodisponibilidade oral muito baixa, não administrada por via oral	99%	40 a 50h	Não metabolizada: sofre degradação espontânea lenta para metabolitos inativos <b>Eliminação renal inalterada:</b> <1%	

\*Pp - proteínas plasmáticas

### 2.3. Avaliação da suscetibilidade antifúngica

A resistência antifúngica tem vindo a emergir como uma preocupação crescente no tratamento das IFI, comprometendo a eficácia terapêutica e limitando as opções disponíveis. Entre os principais fungos patogénicos, *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. destacam-se na resistência adquirida. No género *Candida*, a resistência aos azóis, em particular ao fluconazol, é especialmente relevante em *C. glabrata* e tem vindo a aumentar em *C. parapsilosis*, com a deteção de mutações específicas, como a Y132F em *ERG11*, associadas a surtos hospitalares e redução da suscetibilidade ao tratamento (Branco et al., 2023a). Além disso, a resistência às equinocandinas tem sido relatada, sendo geralmente associada a mutações que afetam a síntese da parede celular. No caso de *Aspergillus fumigatus*, a resistência aos azóis tem sido associada ao uso clínico prolongado, mas também à exposição ambiental a compostos azólicos utilizados na agricultura, o que tem levado ao aumento de estirpes resistentes (Ben-Ami & Kontoyiannis, 2021b).

Outros fungos filamentosos, como *Fusarium* spp. e Mucorales, apresentam frequentemente resistência intrínseca a várias classes de antifúngicos, tornando o seu tratamento particularmente difícil. De forma semelhante, no que respeita a *Cryptococcus* spp., apesar de ainda manter sensibilidade ao fluconazol e à anfotericina B, têm sido reportados casos cada vez mais preocupantes de resistência (Ben-Ami & Kontoyiannis, 2021b).

A Tabela 3 apresenta a suscetibilidade antifúngica das principais espécies patogénicas oportunistas indicando a sua sensibilidade (S), resistência (R) ou atividade variável (S/R) perante diferentes antifúngicos.

**Tabela 3** - Suscetibilidade antifúngica. (Dannaoui, 2017) (Morio et al., 2017) (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021)

Fungo/ Fármaco	Fluconazol	Itracozol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol	Anfo B	Micafungina	Caspofungina	Anidulafungina
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. krusei</i>	R	S/R	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S/R	S/R	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>A. flavus</i>	R	S	S	S	S	S/R	S	S	S
<i>A. fumigatus</i>	R	S/R	S	S	S	S	S	S	S
<i>A. niger</i>	R	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>A. terreus</i>	R	S	S	S	S	R	S	S	S
<i>Cryptococcus</i> spp.	S	S	S	S	S	S	R	R	R
<i>Fusarium</i> spp.	R	R	S	S	S/R	S/R	R	R	R
Mucormycetes	R	S/R	R	S/R	S/R	S	R	R	R

S - Sensível, R - Resistente, S/R - Atividade variável

## 2.4. Novas moléculas antifúngicas

Nas últimas duas décadas, a epidemiologia das IFI mudou devido ao uso de profilaxia antifúngica de largo espectro, que reduziu a prevalência, mas também levou ao aparecimento de fungos raros e resistentes. O diagnóstico e tratamento também continuam a ser um grande desafio, especialmente em patógenos como *C. auris* e *Aspergillus* resistente a azóis. Para além disso, novas formas de infeção, como aspergilose associada à COVID-19 e mucormicose, complicam o tratamento devido às interações medicamentosas dos antifúngicos. Nos últimos anos, têm vindo a existir novas moléculas antifúngicas, com mecanismos de ação diferenciados, em estado avançado de desenvolvimento clínico (Cornely, Alastruey-Izquierdo, et al., 2019) (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021).

Entre estas novas moléculas destacam-se o Fosmanogepix, o Ibrexafungerp, o Olorofim, o Opelconazol e a Rezafungina, que apresentam atividade contra uma ampla variedade de fungos patogénicos, incluindo espécies resistentes de *Candida* e *Aspergillus*, bem

como outros fungos emergentes responsáveis por infecções invasivas complicadas (Hoenigl, Sprute, et al., 2021).

A tabela 4 apresenta as novas moléculas antifúngicas, o seu mecanismo de ação e espectro de atividade, bem como algumas vantagens e limitações associadas às mesmas.

**Tabela 4** - Classificação e caracterização das novas moléculas antifúngicas (Adaptado de Hoenigl, Sprute, et al., 2021)

Fármaco	Classe farmacoterapêutica	Mecanismo de ação	Espectro de atividade	Vantagens	Limitações
<b>Fosmanogepix / Manogepix</b>	Pró-fármaco de N-fosfono-oximetil	Inibição da Gwt1, alvo da proteína de ligação a glicosilfosfatidil inositol (GPI)	Infeções invasivas por <i>Candida</i> spp. (exceto <i>C. krusei</i> ), <i>Aspergillus</i> spp., <i>Scedosporium</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., Mucorales, <i>Cryptococcus</i> spp., micoses endêmicas, incluindo <i>coccidioidomycose</i>	Atividade contra fungos com opções limitadas de tratamento Bom perfil de segurança Sinergia com anfotericina B	Atividade variável contra Mucorales, sem atividade contra <i>C. krusei</i>
<b>Ibrexafungerp</b>	Triterpenóide	Inibidor da glicano-sintase com local de ligação alternativo	Candidíase invasiva, incluindo <i>C. auris</i> e <i>C. glabrata</i> ; Aspergilose pulmonar resistente; Candidíase vulvovaginal	Bom perfil de segurança Poucas interações medicamentosas Elevada penetração tecidual Administração oral	Sem atividade contra Mucorales A formulação intravenosa ainda está em fase de testes clínicos
<b>Olorofim</b>	Orotomida	Inibição da diidroorotato desidrogenase, visa a síntese de pirimidinas	Infeções invasivas por fungos resistentes, incluindo <i>Aspergillus</i> spp. e <i>L. prolificans</i> ; micoses endêmicas, incluindo <i>coccidioidomycose</i>	Infeções de difícil tratamento, infecções refratárias Atividade contra fungos com opções limitadas de tratamento, ação antibiofilme	Sem atividade contra leveduras ou Mucorales Potencial para interações medicamentosas (metabolizado por CYP450)
<b>Opelconazol</b>	Triazol	Inibição a enzima lanosterol 14-alfa-desmetilase	AI, incluindo aspergilose pulmonar associada à COVID-19; aspergilose alérgica broncopulmonar;	Evita toxicidade sistêmica Poucas interações medicamentosas Altas concentrações locais	Aplicação limitada a populações específicas e doenças pulmonares

			aspergilose pulmonar crónica		
<b>Rezafungina</b>	Equinocandina	Inibição da enzima BDG sintetase	Infeções invasivas por <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Bom perfil de segurança Poucas interações medicamentosas Administração IV semanal	Administração subcutânea falhou nos ensaios clínicos Possíveis reações adversas com formulação tópica

### 3. Principais fungos em infeções hospitalares

#### 3.1. *Candida* spp.

##### 3.1.1. Introdução

*Candida* spp. é um fungo comensal comum que coloniza a cavidade orofaríngea, o trato gastrointestinal e vaginal e a pele de indivíduos saudáveis (Talapko et al., 2021). Em 50% da população, este fungo faz parte da microbiota humana, no entanto, é capaz de causar infeções de gravidade variável, desde formas mais leves até doenças severas. Estas infeções estão entre as dez mais frequentemente identificadas em UCI e em pacientes imunocomprometidos, representando até 10% dos casos de infeções hospitalares da corrente sanguínea (Lass-Flörl et al., 2024).

A CI é um termo que inclui diferentes tipos de infeções disseminadas, podendo afetar qualquer órgão. A forma mais grave é a infeção da corrente sanguínea, denominada candidemia. Atualmente, o número de casos de CI de difícil tratamento tem vindo a aumentar, o que se deve especialmente a novos fatores subjacentes no hospedeiro e/ou ao desenvolvimento de resistências antifúngicas, resultando num maior consumo de recursos de saúde, impacto económico e aumento da mortalidade (Cornely et al., 2025).

A espécie *Candida albicans* continua a ser a mais comum em contexto clínico, no entanto, tem-se verificado que as infeções por espécies não-*albicans* têm vindo a aumentar, como é o caso de *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. auris*, *C. krusei* e *C. tropicalis* (Lass-Flörl et al., 2024) (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

##### 3.1.2. Mecanismos de patogénese

A CI desenvolve-se maioritariamente a partir da flora comensal do paciente, ocorrendo quando as defesas imunitárias estão comprometidas. A capacidade de colonização de superfícies varia entre as espécies de *Candida* (Branco et al., 2023b) e é sustentada por uma ampla variedade de fatores de virulência e atributos de adaptação do próprio fungo

(Mayer et al., 2013). Existem diversos fatores de virulência associados ao género *Candida*, destacando-se entre eles, a adesão, o dimorfismo, a produção de enzimas e a formação de biofilmes.

A capacidade de adesão é essencial para o início da colonização e para o desenvolvimento da infeção (Czechowicz et al., 2022). As espécies de *Candida* possuem a capacidade de aderir a superfícies bióticas ou abióticas, através das proteínas que estão presentes nas suas superfícies (adesinas). Estas proteínas expressam-se de maneira diferentes consoante a morfologia de *Candida* (forma leveduriforme ou filamentosa), sendo as mais bem caracterizadas a *agglutinin-like sequence* (ALS) e a *hyphal wall protein* (HWP). Em 2023, uma nova adesina foi descoberta na espécie *C. auris*, denominado fator de colonização de superfície (Scf1) (Lass-Flörl et al., 2024).

O dimorfismo é a capacidade de o fungo alternar a sua forma, entre forma de levedura e hifa, associando-se a forma de levedura à colonização e disseminação do fungo e a forma de hifa à invasão dos tecidos do hospedeiro, sendo esta última relacionada com a patogenicidade. Esta transição entre morfologias é regulada por duas vias de sinalização: a via do AMP cíclico (cAMP) e a via da proteína quinase ativada por mitogénios (MAPK) (Talapko et al., 2021).

A produção de enzimas hidrolíticas é outro fator de virulência do género *Candida*, uma vez que estas enzimas facilitam a invasão dos tecidos, bem como a inativação dos componentes do sistema imunitário do hospedeiro. Os grupos mais importantes destas enzimas incluem proteases, hemolisinas, lipases e fosfolipases (Czechowicz et al., 2022). Entre os diferentes mecanismos de patogénese, destaca-se também a formação de biofilmes, onde segundo o *National Institutes of Health* (NIH), mais de 80% de infeções microbianas estão associadas aos mesmos, sendo um dos principais contribuintes para as taxas de mortalidade pela infeção invasiva por *Candida* (Silva et al., 2017).

O biofilme é definido como um processo em que as células fúngicas formam uma estrutura tridimensional, envolvida por uma matriz extracelular protetora. A formação do mesmo envolve quatro fases: a fase inicial, onde as células de *Candida* aderem a uma superfície (biótica ou abiótica) de forma irreversível; a fase intermédia, em que as células se multiplicam, proliferando e criando uma rede de suporte; a fase de maturação, onde o biofilme atinge a sua estrutura final e dessa forma se torna mais resistente, e por fim, a fase de dispersão, onde ocorre a propagação de células do biofilme para colonização de novas superfícies ou tecidos do hospedeiro. Esta capacidade de adesão a diferentes tipos de superfícies, permite que *Candida* forme biofilmes em dispositivos médicos, como

cateteres intravasculares, válvulas cardíacas protéticas e próteses articulares, facilitando assim a sua colonização. Desta forma, o biofilme é também uma barreira ao tratamento, oferecendo proteção contra os antifúngicos, pois a sua matriz celular impede a penetração dos mesmos (Czechowicz et al., 2022) (Cavalheiro & Teixeira, 2018).

As espécies de *Candida* utilizam dois mecanismos principais para invadir tecidos: a penetração ativa, onde o fungo secreta enzimas hidrolíticas, como a candidalisina, para desagregar junções apertadas (responsáveis por manter a integridade do epitélio) e permitir a entrada do fungo na corrente sanguínea, e, a endocitose induzida, processo que envolve interações entre as invasinas fúngicas de *Candida* (como a *Agglutinin-Like Sequence 3* (Als3) e proteína de choque térmico (Ssa1)) e a proteína E-caderina das células hospedeiras, permitindo ao fungo atravessar as camadas endoteliais para se disseminar (Strickland & Shi, 2021).

### 3.1.3. Fatores predisponentes do hospedeiro

Os fatores de risco para infeção por CI podem ser divididos em dois grupos: fatores atribuídos ou relacionados com o hospedeiro e fatores associados aos cuidados de saúde (Yapar, 2014). Os pacientes internados nas UCI são aqueles que apresentam a maior taxa de infeções por *Candida* em ambiente hospitalar (Cortés et al., 2018).

Entre os principais fatores, destacam-se o uso de dispositivos vasculares, como os cateteres venosos, que podem servir como porta de entrada para a infeção. Para além disso, os pacientes que necessitam de nutrição parentérica por períodos prolongados apresentam também risco elevado de desenvolver infeção, assim como aqueles que são submetidos a procedimentos cirúrgicos, nomeadamente cirurgias abdominais. O uso prolongado de antibióticos de amplo espectro também pode favorecer a multiplicação de *Candida* e aumentar o risco de infeção invasiva (Tabela 5) (Cortés et al., 2018).

**Tabela 5** - Fatores de risco associados à candidíase invasiva (Adaptado de Yapar, 2014)

Fatores de risco para CI (em adultos e crianças)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenia</li><li>• Tumores sólidos ou hematológicos</li><li>• Insuficiência Renal</li><li>• Pancreatite aguda severa</li><li>• Transplante de órgãos</li><li>• Período longo de hospitalização nas UCI</li><li>• Hemodiálise</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"><li>• Uso de antibióticos de largo espectro</li><li>• Uso de agentes antifúngicos</li><li>• Uso de medicamentos imunossupressores</li><li>• Presença de cateter central venoso</li><li>• Nutrição parentérica</li><li>• Ventilação mecânica</li><li>• Colonização por espécies de <i>Candida</i></li><li>• Procedimentos cirúrgicos</li></ul>
<b>Para recém-nascidos e crianças (adicionais aos anteriores)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prematuridade</li><li>• Baixo peso à nascença</li><li>• Malformações congénitas</li></ul>

### 3.1.4. Epidemiologia

A incidência e prevalência da CI são influenciadas por diversos fatores: região geográfica, demografia dos pacientes, sistema de cuidados de saúde, espécie envolvida e fatores ambientais (Lass-Flörl et al., 2024).

Com base na soma de 98 estimativas individuais de países (extraídas de artigos ou resumos publicados entre 2013 e 2023), a estimativa anual de incidência de candidemia é cerca de 575 000 casos, a qual varia entre os diversos países, desde 1,87 casos por 100 000 habitantes na Austrália até 21 e 21,8 casos por 100 000 habitantes no Paquistão e Itália, respetivamente. A variação epidemiológica também se pode verificar dentro do mesmo país, como demonstrado num estudo na Bélgica, que encontrou diferenças elevadas na incidência de candidemia entre 30 hospitais distintos, sem uma explicação evidente. A taxa de mortalidade de candidemia, verificada em 32 estudos com adultos e 17 estudos com crianças e recém-nascidos prematuras, variou desde 8,7% em crianças na China até 77,3% em adultos internados nas UCI no Brasil. No que diz respeito à incidência anual de CI (com hemocultura negativa), esta é 150% superior à da candidemia, representando cerca de 858 000 casos. A taxa de mortalidade de CI é menos bem sustentada, visto não existir um padrão-ouro definitivo para o diagnóstico (exceto a autópsia completa) (Denning, 2024).

De um modo geral, o peso maior da doença está nas infecções em pacientes hospitalizados, especialmente naqueles internados em UCI e menor nos casos adquiridos em comunidade. Foi também possível observar que o risco de desenvolver a doença também pode ser afetado por fatores como etnia, sexo e idade. Nos EUA, verificou-se um aumento de incidência de CI nas pessoas de etnia negra, o que poderá estar associado ao acesso

limitado aos serviços de saúde e à maior prevalência de doenças crónicas que afetam o sistema imunitário. Para além disso, verificou-se que o sexo masculino tem um risco superior de desenvolver a doença, comparativamente ao sexo feminino e ainda que pessoas com mais de 65 anos e recém-nascidos constituem também um dos grupos mais afetados, devido ao sistema imunitário enfraquecido ou pouco desenvolvido. (Lass-Flörl et al., 2024).

A tabela 6 distingue os fatores epidemiológicos característicos de cada espécie de *Candida*, visto estes serem distintos entre si.

**Tabela 6** - Fatores epidemiológicos das diferentes espécies de *Candida* spp. (Adaptado de Lass-Flörl et al., 2024)

Espécie de <i>Candida</i>	Fatores epidemiológicos
<i>C. albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maioria das infeções são endógenas;</li> <li>• Espécie mais comum e prevalente a nível global.</li> </ul>
<i>C. parapsilosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maioria das infeções são exógenas;</li> <li>• Afeta especialmente recém-nascidos e idosos;</li> <li>• Maior prevalência no sul da Europa e África Austral.</li> </ul>
<i>C. krusei</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada prevalência na Europa (especialmente República Checa) e América do Norte;</li> <li>• Afeta especialmente pacientes hemato-oncológicos ou transplantados.</li> </ul>
<i>C. glabrata</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maioria das infeções são endógenas;</li> <li>• Segunda espécie mais importante nos EUA e noroeste da Europa;</li> <li>• Taxa de mortalidade elevada (40-60%).</li> </ul>
<i>C. tropicalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espécie mais importante na Índia e Paquistão e a segunda mais importante na América Latina;</li> <li>• Associada a transmissão horizontal em ambiente hospitalar.</li> </ul>
<i>C. auris</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infeção endógena e exógena;</li> <li>• A emergir como um patógeno nosocomial global, especialmente em países de baixa e média renda;</li> <li>• Associada a surtos hospitalares.</li> </ul>

### 3.1.5. Diagnóstico

A CI apresenta desafios no diagnóstico inicial, devido à ausência de sinais e sintomas específicos, especialmente nos casos de candidemia sem um foco claro de infeção. Muitas vezes, torna-se difícil um diagnóstico direcionado para as infeções por *Candida*, isto porque as leveduras fazem parte da microbiota humana, dificultando a distinção entre colonização e infeção. Nenhum teste, realizado isoladamente, responde a todos os

requisitos, pelo que geralmente, utiliza-se a combinação de diferentes testes para realizar o diagnóstico. (Lass-Flörl et al., 2024).

Os exames de imagem são recomendados para observação do órgão alvo envolvido na infecção. Para a candidemia é fortemente recomendada a realização de fundoscopia, tendo em conta que muitas vezes a infecção pode causar endoftalmite fúngica. Já para a CI disseminada nos restantes órgãos realizam-se habitualmente outros exames de imagem, como ultrassom abdominal, tomografia abdominal, ressonância magnética cerebral e ecocardiografia (Cornely et al., 2025) (Cardozo et al., 2020).

O exame direto por observação microscópica, que confirma se existe infecção tem um tempo de resposta rápido e elevado nível de aplicação, no entanto, falha em não distinguir género ou espécie de *Candida*, requer uma elevada quantidade de células fúngicas visíveis e por conseguinte apresenta uma baixa sensibilidade. Neste tipo de teste, morfologias típicas das diferentes espécies permitem facilitar o diagnóstico, bem como a utilização de corantes fluorescentes para aumentar a sensibilidade (Lass-Flörl et al., 2024).

O exame cultural permite a identificação da espécie e da suscetibilidade aos antifúngicos, sendo um teste simples e económico. Ainda assim, trata-se de um processo demorado e apresenta baixa sensibilidade nos casos de candidemia. Muitas vezes, a deteção da infecção fúngica pode ser reforçada pelo uso de meios cromogénicos (Lass-Flörl et al., 2024). Para melhorar a deteção da infecção fúngica em tecidos ou líquidos corporais, recomenda-se a realização de microscopia direta em conjunto com cultura fúngica (Cornely et al., 2025). Testes mais recentes, incluem a utilização de biomarcadores e serologia para verificar a presença de anticorpos e antigénios no soro ou fluidos corporais, com suspeita de infecção por *Candida* (Fang et al., 2023). Estes ensaios são baseados na deteção e análise de biomarcadores provenientes do próprio fungo, como ácidos nucleicos, proteínas e hidratos de carbono, ou mesmo do hospedeiro, como proteínas humanas presentes em amostras clínicas (Pitarch et al., 2018). Para o diagnóstico de CI e candidemia utiliza-se o teste de BDG, que permite detetar este componente da parede celular fúngica. No entanto, o diagnóstico não deve ser baseado exclusivamente neste teste, visto o mesmo componente estar presente noutras células fúngicas, como *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Acremonium* spp. e *Fusarium* spp. Adicionalmente, podem-se combinar os testes de antígeno manano sérico e anticorpos anti-manano para auxílio da identificação da infecção (Fang et al., 2023).

Os ensaios moleculares utilizam o material genético de *Candida* para obter resultados. Atualmente, as técnicas de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) são totalmente

automatizadas em algumas plataformas e os sistemas que dependem de culturas são bastante sensíveis e específicos (Lass-Flörl et al., 2024). Estes testes de PCR para *Candida* têm sido muito utilizados em amostras de sangue, enquanto a PCR panfúngica e outras técnicas de PCR de amplo espectro são mais utilizadas em amostras invasivas, como por exemplo líquido cefalorraquidiano (LCR) ou outros tecidos (Cornely et al., 2025).

Por fim, é de grande importância a identificação e diferenciação das variadas espécies de *Candida*, para que exista terapêutica dirigida, tendo em atenção as resistências antifúngicas. Para tal, recomenda-se fortemente a identificação molecular de isolados de cultura através de espectrometria de massa *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight* (MALDI-TOF), bem como a sequenciação genética. Outros testes recomendados para identificação de espécie incluem os testes moleculares de PCR e hibridização *in situ* por fluorescência com ácido nucleico peptídico (FISH) (Cornely et al., 2025) (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

### **3.1.6. Tratamento**

Existem diversas infeções invasivas associadas às espécies de *Candida*, entre as quais as infeções intra-abdominais, oculares, meningites, endocardite e hepatoesplénicas. O tratamento pode variar consoante a situação clínica, estado do paciente e espécie de *Candida* envolvida, no entanto segue geralmente os mesmos princípios (Lass-Flörl et al., 2024).

A evolução clínica de pacientes com CI, depende, em grande parte, do diagnóstico precoce da infeção, da remoção da carga fúngica, através da eliminação de cateteres ou outros dispositivos intravasculares infetados, e da administração rápida e eficaz de terapêutica antifúngica sistémica (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

#### **3.1.6.1. Tratamento profilático**

No que diz respeito à terapêutica profilática, esta é considerada em alguns grupos de pacientes, especialmente neutropénicos, submetidos a cirurgia abdominal, a transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCTH) ou outros transplantes de órgãos sólidos. De um modo geral, considera-se terapêutica profilática de 1ª linha o fluconazol, ou posaconazol para os pacientes neutropénicos, exceto em casos de pacientes recentemente expostos a azóis ou se a epidemiologia hospitalar local for dominada por

infecções por espécies de *Candida* resistentes aos azóis, onde se pode considerar a profilaxia com equinocandinas (Cornely et al., 2025).

### **3.1.6.2. Tratamento de CI**

As equinocandinas (caspofungina, micafungina ou anidulafungina) são atualmente recomendadas como terapêutica de primeira linha para a candidemia e outras formas de CI, independentemente da espécie de *Candida*. Esta escolha mantém-se mesmo em situações com suscetibilidade *in vitro* reduzida, dado que a evidência clínica demonstra uma resposta terapêutica eficaz (Cornely et al., 2025).

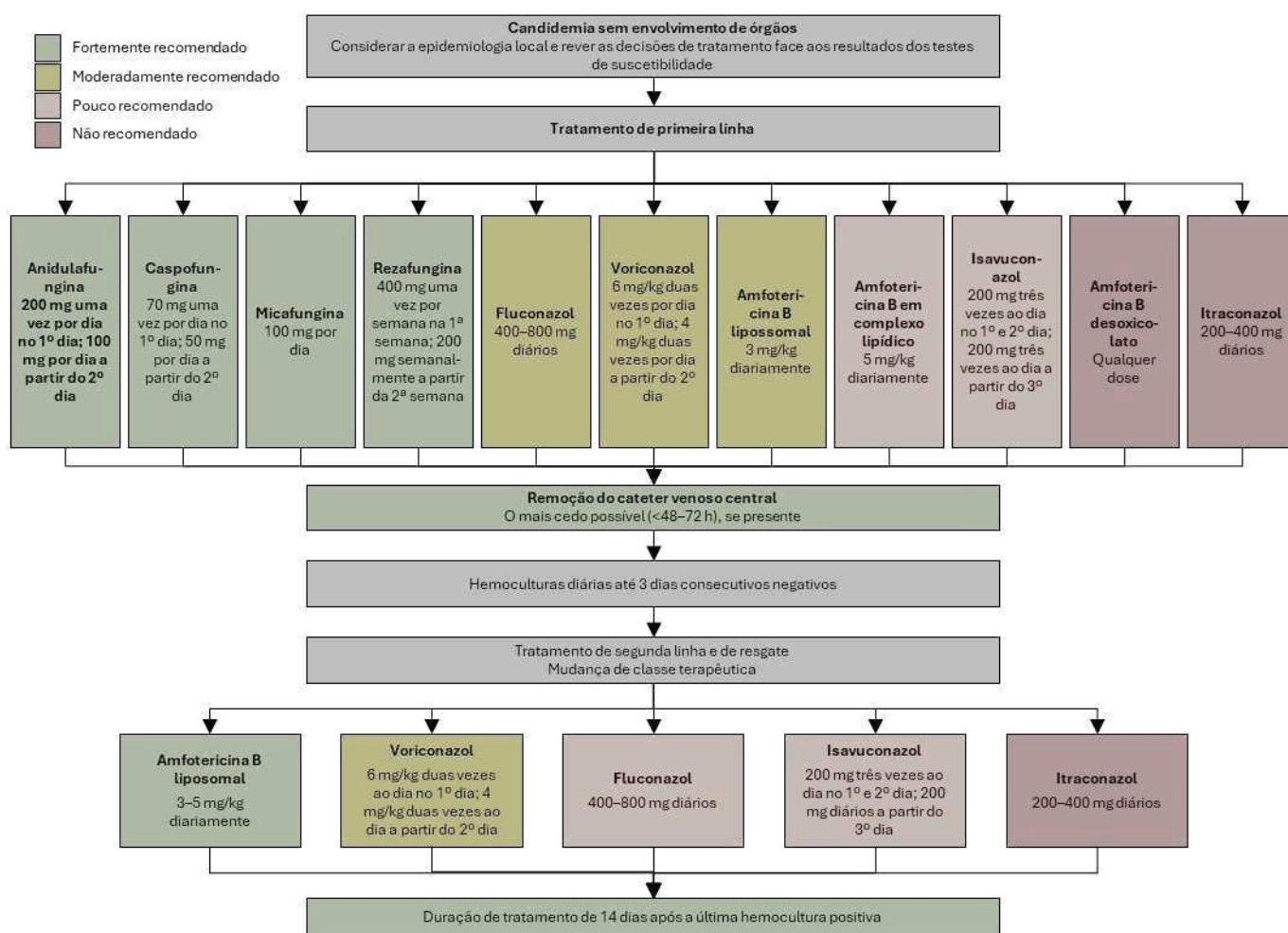
Relativamente à terapêutica com azóis, o fluconazol ou voriconazol podem ser considerados uma alternativa às equinocandinas, como primeira linha, para pacientes específicos, que não se encontrem em estado crítico e que realizaram testes de suscetibilidade, onde foi verificado que são pouco suscetíveis a ter infeção por uma espécie de *Candida* resistente a esta classe antifúngica. Para além disso, formulações de anfotericina B podem também ser consideradas em pacientes com intolerância ou resistência às equinocandinas ou azóis. (Lass-Flörl et al., 2024).

Geralmente, após a terapêutica com equinocandinas ou anfotericina B, é feita a transição para os azóis, para finalização do tratamento, o que tem vindo a demonstrar bons resultados clínicos. Muitas vezes, apesar da terapêutica de primeira linha incluir as equinocandinas, os azóis possuem algumas vantagens relativamente às mesmas, como a capacidade de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, tornando-os assim, fármacos de eleição para o tratamento de infeções que envolvem o sistema nervoso central (SNC) (Barantsevich & Barantsevich, 2022) (Cornely et al., 2025).

A duração da terapêutica antifúngica é de pelo menos 14 dias para erradicação do fungo, no entanto em CI profunda, como por exemplo em casos de candidíase hepatoesplénica crónica ou candidíase intra-abdominal a duração do tratamento pode variar de várias semanas até 6 ou mesmo 12 meses (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

A figura 1 resume a terapêutica antifúngica ideal na situação mais comum de CI, a candidemia, quando todas as terapêuticas antifúngicas estão disponíveis e adequadas para o paciente.

## Avaliação do consumo de antifúngicos a nível hospitalar



**Figura 1** - Terapêutica preferencial para a candidemia sem envolvimento de órgãos em adultos, quando toda a terapêutica antifúngica está disponível (Adaptado de Cornely et al., 2025).

### 3.2. *Aspergillus spp.*

#### 3.2.1. Introdução

O género *Aspergillus* compreende centenas de espécies, muitas delas conhecidas como sendo potencialmente patogénicas e implicadas em infeções graves. A AI é a principal IFI por fungos filamentosos e inclui diversas doenças causadas por esta espécie, que, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro, podem variar de doenças alérgicas não invasivas a infeções pulmonares crónicas e potencialmente fatais (Kanaujia et al., 2023) (Boyer et al., 2023).

A AI implica a invasão de tecidos por hifas de *Aspergillus*, sendo as vias aéreas superiores, brônquios, parênquima pulmonar e outras estruturas, como pleura e linfonodos, as mais frequentemente envolvidas, embora a disseminação possa ocorrer em até 10% dos pacientes (Rudramurthy et al., 2019) (Cadena et al., 2021).

A nível mundial, considera-se que *A. fumigatus* é o agente mais comum causador de AI, sendo também consideradas outras espécies, como por exemplo *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* e *A. versicolor* (Rudramurthy et al., 2019).

### 3.2.2. Mecanismos de patogénese

A infeção por *Aspergillus* spp. ocorre através da inalação de conídios dispersos no meio ambiente. Devido ao seu reduzido tamanho (233 µm), estes conseguem atingir os alvéolos pulmonares, escapando assim à depuração mucociliar. A patogenicidade do fungo resulta da ação combinada de múltiplos fatores de virulência, entre os quais se destacam a formação de biofilme, a produção de enzimas hidrolíticas e de micotoxinas, que lhe permitem colonizar o hospedeiro e causar danos teciduais potencialmente graves, podendo culminar em falência orgânica. (Raksha et al., 2017).

O biofilme de *Aspergillus* oferece uma barreira física que vai contribuir para um aumento da resistência aos fagócitos, por parte do próprio fungo, bem como um aumento da resistência aos agentes antifúngicos (Beauvais et al., 2014).

As enzimas hidrolíticas são responsáveis pela degradação de várias moléculas do hospedeiro, facilitando dessa forma, a invasão do fungo e a sua disseminação. *Aspergillus* spp. utiliza diversas enzimas: a proteinase, que degrada proteínas e facilita a invasão tecidual; a fosfolipase, que destrói os fosfolípidos das membranas celulares, favorecendo a penetração do fungo; a lipase, que decompõe lípidos celulares, ajudando na disseminação da infeção; a α-amilase, que quebra hidratos de carbono teciduais, fornecendo nutrientes ao fungo; a pectinase que degrada pectinas, fragilizando assim as barreiras celulares e por fim a hemolisina, que provoca a lise dos eritrócitos, causando dano tecidual e contribuindo para a disseminação do fungo (Raksha et al., 2017).

Para além disto, *Aspergillus* spp. também tem a capacidade de produzir micotoxinas imunossupressoras, sendo a gliotoxina uma das principais. Esta micotoxina vai inibir a resposta imunológica e dessa forma irá tornar mais difícil para o hospedeiro eliminar o fungo (Perrone & Gallo, 2017).

As diferentes espécies de *Aspergillus*, também possuem diferentes capacidades de virulência. Por exemplo, *A. fumigatus* possui uma maior produção de hemolisina, fosfolipase e proteinase, o que o torna altamente patogénico (Earle et al., 2023).

### 3.2.3. Fatores predisponentes do hospedeiro

Diversos fatores de risco podem ser associados ao risco de infecção por AI, sendo a imunossupressão e a neutropenia prolongada os mais significativos e frequentemente relacionados. Não só as terapêuticas típicas imunossupressoras, como é o caso dos corticosteroides, como também as inovadoras terapêuticas imunomoduladoras e imunossupressoras, utilizadas no tratamento de doenças reumatológicas, oncológicas, prevenção da rejeição de transplante de órgãos, entre outras. Bloqueadores do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab e certolizumab pegol) estão relacionados com AI. O mesmo acontece com outras terapêuticas, como os inibidores da tirosina quinase (ibrutinib), relacionados com casos de aspergilose disseminada. Para além disso, agentes direcionados a células B, como alguns anticorpos monoclonais (anti-CD20, anti-CD22 e anti-CD30) também podem estar associados a casos raros de AI (Cadena et al., 2021).

A aspergilose pulmonar invasiva (API) tem sido muito relacionada com infeções respiratórias virais, como o vírus influenza (H7N9, A e B), vírus sincicial respiratório e ainda SARS-CoV-2. Estas infeções podem danificar o epitélio respiratório, facilitando a invasão por *Aspergillus* e podendo dar origem a duas síndromes: aspergilose pulmonar associada à COVID-19 (CAPA) e aspergilose invasiva associada a Influenza (IAPA) (Dimopoulos et al., 2021).

Os principais fatores de risco para AI são apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7** - Fatores de risco para AI (Adaptado de Cadena et al., 2021)

Fatores de risco para AI
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenia (grave e prolongada)</li><li>• Defeitos na imunidade</li><li>• Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)</li><li>• Transplantes de órgãos sólidos (especialmente pulmão)</li><li>• Uso de medicamentos imunossupressores</li><li>• Pacientes em UCI</li><li>• Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)</li><li>• Infeções virais respiratórias</li><li>• Comorbilidades metabólicas (doença renal, diabetes, etc)</li><li>• Coinfecção com vírus imunomoduladores</li></ul>

### 3.2.4. Epidemiologia

A incidência de AI varia geograficamente e consoante a população afetada, sendo a espécie mais comum e patogénica *A. fumigatus*, seguida de *A. flavus*, *A. terreus* e *A. niger*. Estima-se que anualmente, a nível global, são afetadas 300.000 pessoas, enquanto cerca de 30 milhões correm risco de infeção. A taxa de mortalidade da doença pode variar entre 30 a 85%, sendo que um diagnóstico precoce pode aumentar a taxa de sobrevivência para cerca de 50% (Lass-Flörl & Steixner, 2023).

Em termos epidemiológicos, verificou-se um aumento significativo da incidência de AI, especialmente no Médio Oriente e Norte de África, tendo aumentando cerca de 10 vezes. Nos EUA e Europa as taxas de incidência também têm vindo a aumentar, bem como as hospitalizações associadas a AI (Seagle et al., 2021) (Lass-Flörl & Steixner, 2023) (Zakaria et al., 2020).

As formas alérgicas mais ligeiras de aspergilose são mais comuns do que a forma invasiva da infeção, visto esta última ocorrer principalmente em pacientes imunocomprometidos. A AI é o tipo de infeção fúngica mais comum entre os recetores de transplante de células estaminais e o segundo mais comum entre os recetores de transplante de órgãos sólidos, sendo difícil determinar, o número exato de casos de infeção (CDC, 2024).

### 3.2.5. Diagnóstico

A confirmação da presença de *Aspergillus* spp. requer evidência microbiológica, histopatológica ou observação direta de invasão tecidual. Os exames micológicos convencionais (microscopia e cultura), devem ser realizados em amostras apropriadas de pacientes com risco para AI, isto, porque a demonstração de invasão tecidual por hifas através do exame microscópico de material de biópsia fornece um diagnóstico de IFI comprovada. Todavia, a sensibilidade da microscopia para AI é de, no máximo, 50% (Ullmann et al., 2018). A identificação de hifas septadas ramificadas no exame microscópico é altamente sugestiva de AI, contudo, é importante referir que outros fungos podem apresentar resultados semelhantes (Cadena et al., 2021).

Por outro lado, existem os testes diagnósticos não invasivos, que recorrem à análise de biomarcadores do próprio fungo, como é o caso do GM e do BDG. O GM é um componente da parede celular fúngica e pode ser detetado em fluidos, especialmente no lavado broncoalveolar. Não é um marcador 100% preciso, visto que ocorrem alguns falsos positivos em pacientes não neutropénicos, sob antibióticos beta-lactâmicos ou na rejeição do transplante alogénico, com envolvimento do trato gastrointestinal. Relativamente ao

BDG, é um marcador que pode ser utilizado, no entanto é considerado inespecífico por poder ser observado na presença de outras infeções fúngicas, como *Candida* e *Fusarium* (Cadena et al., 2021; Kanaujia et al., 2023)

Existem ainda os testes moleculares, como é o caso da PCR e do teste de sequenciação de nova geração (SNG). A PCR é maioritariamente útil em pacientes imunocomprometidos, com patologias malignas subjacentes ou naqueles que não estão em profilaxia antifúngica. A principal preocupação associada ao uso da PCR, é que a padronização da mesma permanece complicada e a maioria dos testes é validada utilizando *A. fumigatus*, o que resulta em uma diminuição inferior da deteção de espécies não *fumigatus*. No que toca ao SNG, este é um teste que envolve a sequenciação de vários fragmentos curtos de DNA, seguida de um alinhamento computacional contra um genoma de referência para a deteção rápida, caracterização e genotipagem de *Aspergillus* e outros fungos em doenças clínicas de etiologia desconhecida (Kanaujia et al., 2023).

Para além destes testes, um dos principais meios de diagnóstico recorre à imagiologia. Esta pode ser realizada por TC, Ressonância Magnética (RM) ou outro tipo de imagens, como TC dos seios perinasais, SNC ou zona abdominal. A TC de alta resolução é o método de imagem preferencial para pacientes com risco de AI que apresentem febre de etiologia desconhecida ou sintomas clínicos de infeção do trato respiratório inferior e que permanecem febris apesar do tratamento com antibióticos de amplo espectro. A TC evidencia diretamente a oclusão de vasos na área suspeita de lesão fúngica, no entanto, nenhuma técnica da mesma é 100% sensível ou específica para AI. Em casos selecionados, onde a TC não é viável ou desejável, a RM apresenta-se como uma alternativa útil (Ullmann et al., 2018).

Face ao exposto, amostras consecutivas, bem como evidências clínicas e radiológicas, são necessárias para fornecer um diagnóstico definitivo.

### **3.2.6. Tratamento**

Na AI, podem ser afetados diversos órgãos, sendo o pulmão o mais frequente, onde são observadas lesões pulmonares, como nódulos, infiltrações e cavitações. Para além disso, *Aspergillus* pode afetar também os seios perinasais, resultando em situações graves de sinusite, que podem levar o fungo a disseminar, atingindo o SNC. Em situações menos comuns, a infeção pode ainda afetar os olhos (queratites, celulite periorbital, endoftalmite, vitrite) e os ossos (osteomielite) (Cadena et al., 2021).

A terapêutica da AI é dirigida e pode variar consoante diversos fatores, como a espécie de *Aspergillus* envolvida, o perfil clínico do paciente, a localização e gravidade da infecção e resistências antifúngicas, sendo crucial a introdução precoce da terapêutica antifúngica para melhoria do prognóstico clínico (Boyer et al., 2023).

### **3.2.6.1 Tratamento profilático**

A terapêutica profilática é utilizada em alguns pacientes, especialmente aqueles que realizaram transplantes recentemente, com neutropenia profunda, que façam terapêuticas imunossupressoras prolongadas e em situações hemato-oncológicas. Esta terapêutica profilática varia entre os distintos quadros clínicos, sendo que o posaconazol (suspensão ou comprimido) é a primeira escolha profilática em LMA, TCTH e na rejeição do transplante. Também são recomendados outros fármacos alternativos como voriconazol, micafungina e formulações de anfotericina B, demonstrando menos eficácia (Ullmann et al., 2018).

### **3.2.6.2 Tratamento de AI pulmonar e extrapulmonar**

Pacientes com infecção pulmonar, recebem geralmente como primeira linha isavuconazol, pois comparativamente ao voriconazol, parece apresentar menos efeitos adversos. Pacientes que realizaram o TCTH e que estão na fase de neutropenia pós-transplante, considerada uma fase crítica em que a imunidade está extremamente baixa, o tratamento inicial já é o voriconazol isolado ou voriconazol combinado com anidulafungina, apesar da combinação não ter evidenciado grande diferença relativamente à monoterapia. A anfotericina B lipossomal também poderá ser considerada, apesar de ter evidência moderada. Já os pacientes com AI pulmonar, que apesar de terem realizado o TCTH, não possuem neutropenia, ou mesmo outros pacientes não neutropénicos, a terapêutica recomendada será a caspofungina, em pacientes com menos de 80 kg ou o itraconazol nos restantes (Ullmann et al., 2018) (Ledoux et al., 2020).

Para pacientes com suspeita ou diagnóstico de AI do SNC, a abordagem com melhor evidência científica e se for possível realizar, é a cirurgia de remoção dos tecidos infetados. No que diz respeito a antifúngicos, aquele com maior eficácia documentada é o voriconazol. Outros fármacos, como posaconazol, itraconazol, anfotericina ou equinocandinas, não são recomendadas nesta situação, essencialmente por penetração insuficiente no SNC (Taha et al., 2021).

Quanto a pacientes com suspeita ou diagnóstico de AI dos seios nasais, a cirurgia também é fortemente recomendada, devendo sempre ser considerada individualmente. Relativamente a antifúngicos, os mais recomendados para esta situação clínica são o voriconazol e a anfotericina B (lipossomal). Existem outras alternativas, como posaconazol, itraconazol e equinocandinas, no entanto estas alternativas apresentam-se com menor evidência terapêutica (Cadena et al., 2021).

Como terapêutica de 1ª linha para AI, não é recomendada a combinação de agentes antifúngicos. No entanto, em segunda ou terceira linha, poderá ser considerado a utilização de uma equinocandina com um azol ou com a anfotericina B. Por este motivo, a terapêutica combinada é reservada para situações específicas, como por exemplo: taxas elevadas de resistência aos azóis e em casos de falta de resposta para monoterapia quando a espécie de *Aspergillus* é desconhecida ou quando o nível de voriconazol não é atingido, devido a deficiências no metabolismo (Boyer et al., 2023).

A figura 2 resume, de forma geral, a terapêutica recomendada para AI.

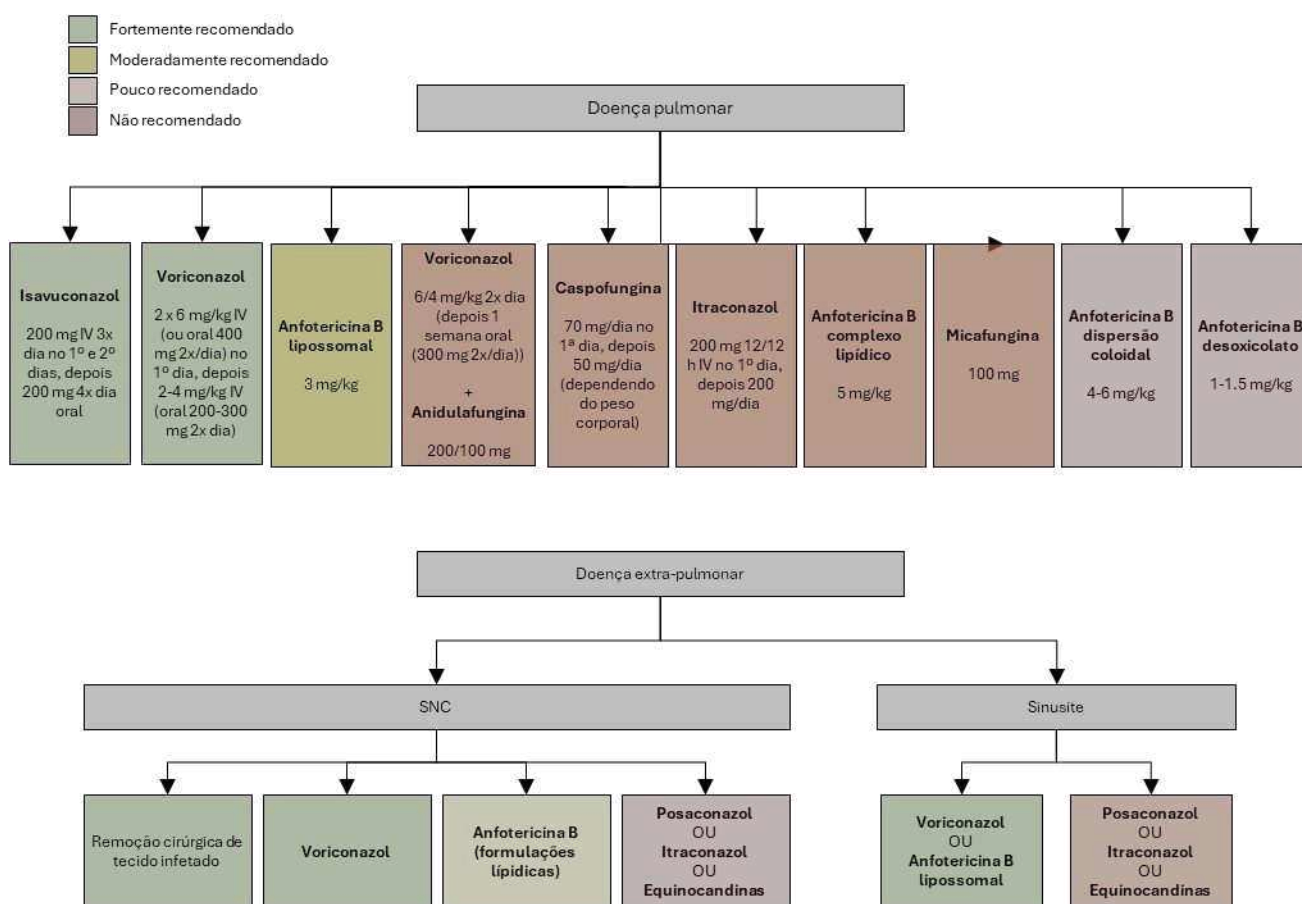


Figura 2 - Terapêutica recomendada para AI (doença pulmonar e extra-pulmonar) (Ullmann et al., 2018)

### 3.3. Outros fungos

#### 3.3.1. *Cryptococcus* spp.

##### 3.3.1.1. Introdução

*Cryptococcus* spp. é um género fúngico que abrange diversas espécies. Atualmente, existem duas espécies patogénicas para o ser humano: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, causadores de doença tanto em pacientes imunocomprometidos como aparentemente imunocompetentes. Apesar de muitas semelhanças partilhadas entre estas duas espécies, ainda residem algumas diferenças, especialmente na distribuição geográfica, epidemiologia e manifestações clínicas (Maziarz & Perfect, 2016).

##### 3.3.1.2. Mecanismos de patogénese

A infeção por *Cryptococcus* spp. ocorre predominantemente pela inalação de células leveduriformes pouco encapsuladas ou basidiósporos, que se depositam nos alvéolos pulmonares. Em indivíduos imunocompetentes, os macrófagos alveolares, linfócitos T (CD4 e CD8) e células dendríticas estão envolvidos na resposta imunitária contra a infeção fúngica, desempenhando um papel crucial na fagocitose e eliminação do microrganismo. No entanto, *Cryptococcus* consegue desenvolver mecanismos que maximizam a sua resistência ao sistema imunitário, possibilitando a disseminação sistémica, como é o caso da sua adaptação ao ambiente hospedeiro e da expressão dos seus fatores de virulência. A infeção começa nos pulmões, mas pode tender a propagar-se e dessa forma invadir outros tecidos. Apesar de possível, a transmissão deste fungo de humano para humano é considerada bastante rara (O. Zaragoza, 2019).

A infeção a nível pulmonar está presente em bastantes pacientes com infeção por *Cryptococcus*, sendo mais frequente na espécie *C. gattii*. As manifestações clínicas podem incluir febre, tosse, dispneia, mal-estar geral e mais raramente hemoptises, sendo que a nível pulmonar pode existir uma colonização assintomática das vias áreas, nódulos pulmonares ou mesmo casos de pneumonia (Setianingrum et al., 2019).

Outra infeção que ocorre com regularidade é a infeção do SNC, denominada de meningite criptocócica, que ocorre geralmente em indivíduos seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Os sintomas podem desenvolver-se ao longo de semanas e serem inespecíficos, mas de um modo geral, incluem febre, náuseas e vómitos, mal-estar geral e estado mental alterado. Em cerca de 70% dos pacientes ocorre um aumento da pressão intracraniana, sendo que os pacientes apresentam sintomas como

rigidez da nuca, paralisia dos nervos cranianos e diminuição do nível de consciência (Gushiken et al., 2021).

Apesar das infeções mais comuns serem a nível pulmonar e do SNC, *Cryptococcus* é capaz de invadir outros tecidos, como a pele, próstata, olho e até mesmo os ossos (Gushiken et al., 2021).

### 3.3.1.3 Fatores predisponentes do hospedeiro

Diversos fatores de risco estão associados à criptococose, especialmente condições que afetam o sistema imunitário, como terapêuticas imunossupressoras, infeções coexistentes, transplantes de órgãos, entre outras. A tabela 8 descreve os diversos fatores predisponentes do hospedeiro associados à infeção por *Cryptococcus*.

**Tabela 8** - Fatores de risco para Criptococose (Adaptado de Maziarz & Perfect, 2016).

Fatores de risco para Criptococose
<ul style="list-style-type: none"><li>• Infeção por VIH</li><li>• Doenças reumatológicas (lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide)</li><li>• Tratamento com corticosteroides e/ou outros imunossupressores</li><li>• Tratamento com anticorpos monoclonais (etanercept, infliximab, alemtuzumab)</li><li>• Linfopenia idiopática de linfócitos CD4+</li><li>• Transplante de órgãos sólidos</li><li>• Doença hepática crónica (descompensada)</li><li>• Distúrbios malignos e linfoproliferativos</li><li>• Insuficiência renal e/ou diálise peritoneal</li><li>• Sarcoidose</li><li>• Síndrome de hipergamaglobulinemia M ou síndrome de hipergamaglobulinemia E</li><li>• Diabetes <i>mellitus</i></li><li>• Anticorpos anti-GM CSF</li></ul>

### 3.3.1.4. Epidemiologia

A criptococose apresenta atualmente elevada morbidade e mortalidade a nível global, sendo que, em 2022, *C. neoformans* foi considerado, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), um dos principais patógenos fúngicos prioritários. A infeção é mais frequente em países de baixo e médio rendimento, com maior prevalência na África Subsariana, onde a infeção por VIH é o principal fator de risco. Apesar dos avanços terapêuticos, a mortalidade por meningoencefalite criptocócica é alta, variando entre 24% e 47% após 10 semanas e a sobrevivência da mesma traz um elevado risco de morbidade a longo

prazo, incluindo deficiências cognitivas e auditivas. A frequência de casos de criptococose na população não-VIH e não-transplante tem vindo também a aumentar, sendo frequentemente atribuída ao uso de terapias imunomoduladoras (Chang et al., 2024).

### **3.3.1.5. Diagnóstico**

A criptococose pode ter uma apresentação clínica bastante variável, com sintomas gerais como febre, cansaço e perda de peso, o que pode dificultar o diagnóstico (Gushiken et al., 2021).

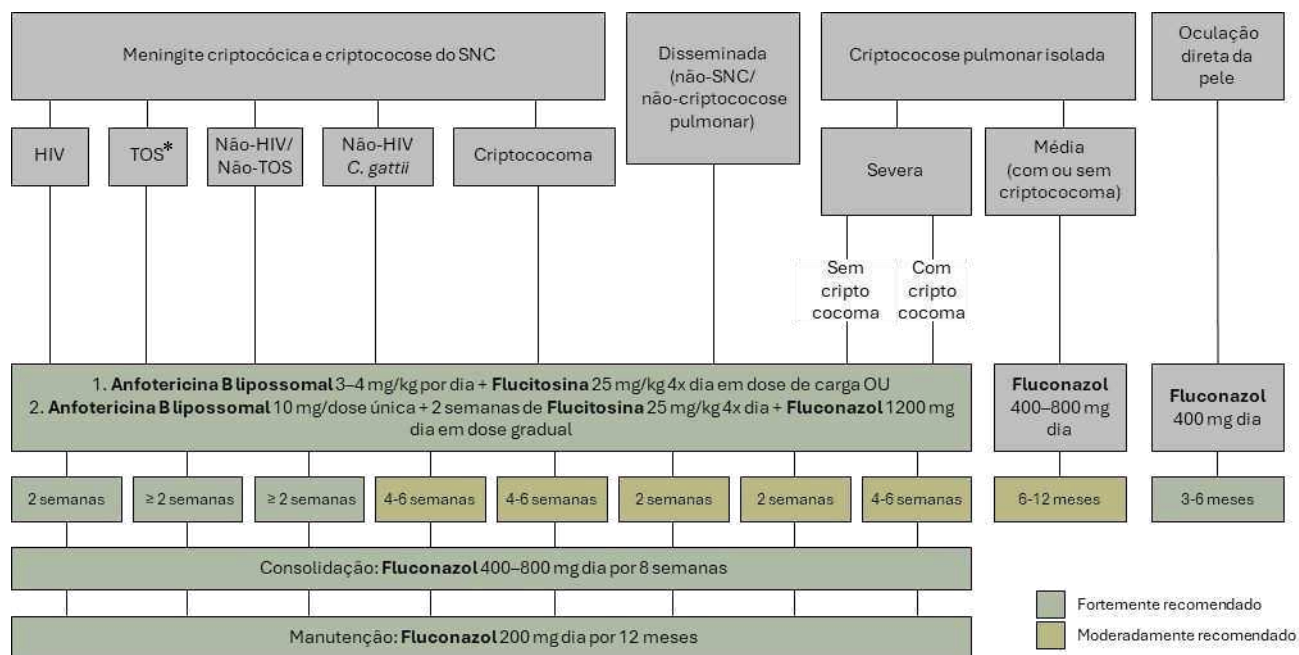
O diagnóstico da infeção é baseado em diversas abordagens: história clínica detalhada do paciente, exame físico e diversos tipos de testes laboratoriais. Dentro dos mesmos, destacam-se os testes de deteção de antígenos criptocócicos no sangue ou no LCR, exames de imagem como raios-X e tomografias, além da punção lombar, que permite analisar o LCR para procura de sinais de infeção. Em pacientes infetados com VIH, a OMS recomenda um teste para deteção de antígenos criptocócicos, especialmente onde os recursos para diagnóstico estão disponíveis, visto essa abordagem ter-se mostrado custo-efetiva (Chang et al., 2021).

### **3.3.1.6. Tratamento**

No que diz respeito à terapêutica farmacológica da criptococose, esta é baseada no local e gravidade da doença e no estado do sistema imunitário do paciente. Em pacientes com a infeção pulmonar, o objetivo principal é erradicar a infeção e prevenir a sua disseminação para outros tecidos. Já, em pacientes com infeção do SNC, pretende-se erradicar a mesma, diminuir a pressão intracraniana e prevenir danos neurológicos (Gushiken et al., 2021).

De modo simplificado, a terapêutica para a criptococose possui três fases. A primeira, a fase de indução, tem uma duração de 2 a 6 semanas, e como terapêutica de 1ª linha existe desoxicolato de Anfotericina B juntamente com flucitosina. Como terapêutica alternativa, pode-se considerar outras formulações de anfotericina B sem flucitosina, mas como uma duração terapêutica mais longa (4 a 6 semanas), anfotericina B juntamente com fluconazol por um período de 2 semanas ou ainda fluconazol com flucitosina, também por 2 semanas. Após esta fase inicial de indução, ocorre a fase de consolidação, onde geralmente os pacientes utilizam fluconazol durante um período de 8 semanas, e por fim, a fase de manutenção, que poderá durar mais de 1 ano, onde os pacientes mantêm o

fluconazol numa dose inferior para evitar recidivas (Gushiken et al., 2021). A figura 3 resume, de forma detalhada, a terapêutica recomendada para a criptococose.



\*TOS – Transplante órgãos sólidos

Figura 3 -Terapêutica para recomendada para criptococose (Chang et al., 2021).

### 3.3.2. Mucormycetes

#### 3.3.2.1. Introdução

A mucormicose é uma infeção fúngica rara, causada por fungos da ordem Mucorales, sendo que a maioria das infeções humanas são causadas por *Rhizopus* spp, *Mucor* spp, e *Lichtheimia* spp. Estes fungos são geralmente encontrados no solo, matéria orgânica em decomposição e alimentos contaminados (Walther et al., 2019).

#### 3.3.2.2. Mecanismos de patogénese

A infeção por Mucorales pode ocorrer pela inalação de esporos, inoculação direta na pele em áreas traumatizadas ou pela ingestão através do trato gastrointestinal. Após a entrada, os esporos germinam em hifas levando à angioinvasão, o que pode dar origem à disseminação sanguínea e envolvimento de diversos órgãos (Hassan & Voigt, 2019) Estes fungos possuem diversos fatores de virulência que contribuem para a sua patogenicidade e capacidade de disseminação no hospedeiro. Entre os principais, destaca-se a permease de ferro de alta afinidade (FTR1) que possibilita a sobrevivência do fungo mesmo em ambientes com baixa disponibilidade de ferro. Adicionalmente, a proteína do revestimento do esporo (CotH) interfere com a resposta imunitária do hospedeiro,

enquanto o fator de ribosilação de ADP (Arf) está envolvido no crescimento e na morfologia fúngica. Outros elementos, como a Protease alcalina de *Rhizopus* (ARP 4 *Alkaline Rhizopus Protease*), a calcineurina (CaN) e as proteinases aspárticas secretadas (SAPs), poderão igualmente desempenhar um papel relevante na sobrevivência e invasão do fungo no organismo, embora sejam necessários mais estudos para esclarecer os seus mecanismos de ação (Petrikkos & Tsioutis, 2018).

As manifestações clínicas da mucormicose podem apresentar-se de diversas formas, dependendo do estado imunitário do hospedeiro, da extensão da infecção e dos órgãos envolvidos. De modo geral, a apresentação mais comum é a infecção rino-orbital-cerebral, que é bastante frequente nos pacientes com diabetes mellitus. Esta ocorre quando há inalação dos esporos do fungo pelos seios nasais, onde posteriormente, a infecção pode permanecer localizada ou progredir para a órbita, palato e cérebro, podendo resultar em perda de visão, paralisia do nervo craniano e alterações do estado mental. Por outro lado, a mucormicose, pode também apresentar-se como infecção pulmonar, após a inalação de esporos, sendo mais comum nos pacientes neutropénicos e imunocomprometidos. Pode ainda manifestar-se como infecção cutânea ou outras formas mais raras da doença, como mucormicose gastrointestinal, onde pode ocorrer ulceração gástrica e envolvimento intestinal, e mucormicose renal, que está associada com maior frequência a pacientes com antecedentes de consumo de drogas intravenosas e síndrome de imunodeficiência adquirida (Steinbrink & Miceli, 2021).

### **3.3.2.3. Fatores predisponentes do hospedeiro**

Um dos fatores de risco mais comuns para a mucormicose é a diabetes *mellitus*, especialmente em locais onde o seu controlo é mais difícil, devido à falta de acesso aos cuidados de saúde. Para além disso, pacientes transplantados e terapêuticas imunossupressoras, como quimioterapia ou imunoterapia, também constituem um fator de risco (Cornely, Alastruey-Izquierdo, et al., 2019).

### **3.3.2.4. Epidemiologia**

Apesar de rara, a infecção por mucormicose tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Em 2012, a estimativa era de cerca de 10.000 casos anuais, mas novos dados atuais indicam uma incidência muito superior, atingindo cerca de 211.000 casos. A nível global, a taxa esperada é de 2 casos por milhão de habitantes, exceto na Índia e no Sri Lanka, onde chega a 14 casos por 100.000 habitantes. A Índia é considerada o principal foco da doença

e apresenta casos raros de mucormicose renal, sendo que uma análise de 10.335 casos revelou que a mortalidade entre os pacientes tratados é de 25,7%, enquanto os não tratados têm mortalidade de 100% (Denning, 2024).

Calcula-se que a mortalidade global anual da mucormicose seja de 84.000 mortes, das quais 59.000 são diretamente atribuídas à infeção, destacando-se assim a necessidade de melhorias no diagnóstico e no acesso ao tratamento (Denning, 2024).

### **3.3.2.5 Diagnóstico**

O diagnóstico clínico baseia-se na suspeita fundamentada em fatores de risco específicos. Em pacientes neutropénicos, com TCTH ou de órgãos sólidos, a mucormicose deve ser considerada perante febre persistente ou sintomas respiratórios. Já nos diabéticos, sintomas como dor facial, sinusite, proptose e perda de visão podem ser sugestivos (Skiada et al., 2018).

A avaliação por imagem desempenha um papel fundamental na deteção de lesões características da mucormicose. A TC pode revelar nódulos pulmonares, halo reverso e derrame pleural. A TC ou RM craniana são úteis na deteção de lesões ósseas ou cerebrais, enquanto a TC abdominal ou ecografia podem identificar massas abdominais ou sinais de envolvimento renal. Em casos de trauma, a imagiologia direcionada para a área afetada pode auxiliar no diagnóstico (Cornely, Alastruey-Izquierdo, et al., 2019).

A confirmação laboratorial da mucormicose exige a obtenção de amostras de tecido através de biópsia endoscópica, cirúrgica ou guiada por TC. A análise microscópica direta pode revelar hifas largas e pouco septadas, sendo recomendada a utilização de colorações especiais, como ácido periódico de Schiff (PAS) ou coloração metenamina-prata de Grocott-Gomori (GMS), para melhor visualização das estruturas fúngicas (Cornely, Alastruey-Izquierdo, et al., 2019).

A cultura fúngica possibilita a identificação de colónias características, de tonalidade branca, acinzentada ou preta, com crescimento a 30°C e 37°C. Por outro lado, métodos moleculares, como a PCR quantitativa (qPCR), a análise de *melting* de alta resolução (HRM) e a sequenciação do rDNA, possibilitam uma identificação rápida, sensível e precisa do agente etiológico (Hassan & Voigt, 2019).

A deteção de biomarcadores, incluindo a pesquisa de GM e BDG pode contribuir para o diagnóstico diferencial ou para a identificação de coinfeções fúngicas (Steinbrink & Miceli, 2021).

Por fim, os testes de suscetibilidade antifúngica são recomendados para orientar a escolha terapêutica, permitindo uma abordagem mais eficaz e personalizada no tratamento da mucormicose (Prakash et al., 2019).

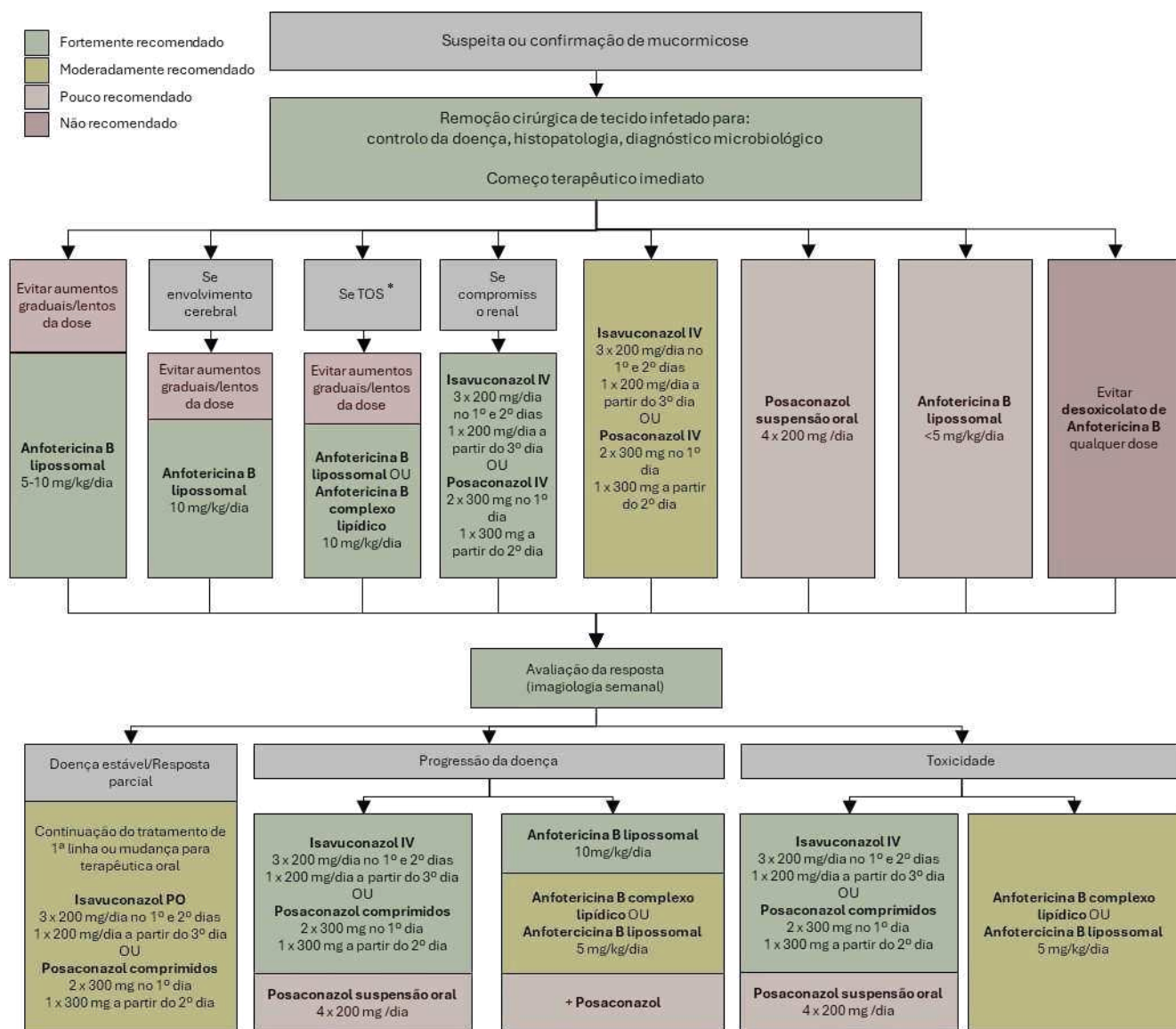
### **3.3.2.6. Tratamento**

No que diz respeito à terapêutica profilática, esta é recomendada em pacientes neutropênicos ou com doença crônica do transplante contra o hospedeiro, onde é administrado geralmente o posaconazol (Cornely, Alastruey-Izquierdo, et al., 2019).

Como monoterapia de primeira linha, é recomendado o uso de anfotericina B lipossomal, sendo considerado o fármaco mais ativo contra a mucormicose. Os antifúngicos azólicos posaconazol e isavuconazol também são bastante ativos contra os Mucorales, sendo utilizados como terapêutica de manutenção, após a resposta ter sido obtida com a anfotericina B, ou, terapêutica de resgate, em pacientes que não podem ser tratados com a mesma. No que diz respeito aos restantes azóis (fluconazol, itraconazol e voriconazol), bem como às equinocandinas e flucitosina, estes fungos demonstram resistência (Cornely, Alastruey-Izquierdo, et al., 2019) (Steinbrink & Miceli, 2021).

No que refere à terapêutica combinada, esta é utilizada para maximizar a terapêutica da doença, especialmente em pacientes com imunossupressão profunda que não pode ser revertida. Vários estudos demonstraram eficácia na utilização de anfotericina B com posaconazol, bem como a utilização de anfotericina B com equinocandinas em determinados casos, mesmo estas tendo falta de atividade contra Mucorales (Steinbrink & Miceli, 2021) (Pagano et al., 2013).

A figura 4 resume de forma detalhada a terapêutica recomendada para o tratamento de mucormicose.



\* TOS – Transplante de órgãos sólidos

Figura 4 - Terapêutica recomendada para a mucormicose (Cornely, Alastruey-Izquierdo, et al., 2019).

### 3.3.3. *Fusarium* spp.

#### 3.3.3.1. Introdução

As espécies de *Fusarium* são fungos amplamente distribuídos no ambiente, podendo ser encontrados no ar, solo e água, inclusive mesmo em sistemas de distribuição de água de áreas residenciais e hospitalares. Existem mais de 300 espécies filogeneticamente diferentes de *Fusarium*, agrupadas em mais de 20 complexos, onde as de maior importância médica pertencem aos seguintes complexos: *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium fujikuroi*, *Fusarium incarnatum-equiseti*, *Fusarium chlamidosporum*, *Fusarium dimerum* e *Fusarium sporotrichoides* (Nucci & Anaissie, 2023).

No ser humano, as infecções mais comuns por *Fusarium* spp. são superficiais, afetando as unhas (onicomicose) e os olhos (queratite). No entanto, este fungo pode causar infecções invasivas localizadas ou disseminadas. De um modo geral, os indivíduos mais afetados são aqueles cujo sistema imunitário está comprometido, como pacientes com leucemia mieloide ou linfóide aguda ou que receberam TCTH (Nucci & Anaissie, 2023).

### 3.3.3.2. Mecanismos de patogênese

A porta de entrada mais comum do microrganismo é pela inalação de microconídios, onde posteriormente se formam hifas nos alvéolos, resultando em inflamação e disseminação brônquica. Muitas vezes, as hifas conseguem invadir os vasos sanguíneos, levando à formação de trombos e à morte das células por falta de oxigênio, ocorrendo assim, a disseminação do fungo (Hof & Schrecker, 2024).

As apresentações clínicas mais frequentes da fusariose invasiva (FI) em pacientes que se encontram imunocomprometidos são a doença disseminada, pneumonia, fungemia e celulite ou linfagite em locais que exista ruptura da pele. A doença disseminada acaba por ser a apresentação clínica mais frequente e manifesta-se geralmente por episódios de febre persistente no contexto de neutropenia febril, com o aparecimento concomitante de lesões cutâneas, bem como o possível envolvimento de outros órgãos (pulmões, seios nasais e SNC) (Cighir et al., 2023).

### 3.3.3.3. Fatores predisponentes do hospedeiro

A infecção por *Fusarium* spp. está diretamente relacionada com fatores predisponentes que favorecem a infecção. Em pacientes imunocomprometidos, o risco aumenta devido a condições como neutropenia prolongada, neoplasias hematológicas e terapias imunossupressoras. Já em imunocompetentes, a infecção geralmente ocorre na presença de fatores locais, como traumas, queimaduras ou doenças vasculares crônicas. A tabela 9 apresenta os principais fatores de risco associados a cada grupo de pacientes.

**Tabela 9** - Fatores de risco para FI em indivíduos imunocomprometidos e imunocompetentes (Adaptado de Nucci & Anaissie, 2023).

FATORES DE RISCO PARA FI	
Indivíduos imunocomprometidos	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neoplasias hematológicas</li><li>• TCTH</li><li>• Uso prolongado de corticosteroides ou imunossupressores</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia prolongada</li> <li>• Terapia imunossupressora pós-transplante</li> <li>• Síndrome de dificuldade respiratória aguda com oxigenação por membrana extracorporal</li> <li>• Traumas múltiplos</li> </ul>
<b>Indivíduos imunocompetentes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesões cutâneas e de tecidos moles (queimaduras, traumas)</li> <li>• Diabetes <i>mellitus</i></li> <li>• Insuficiência venosa</li> <li>• Anemia falciforme</li> <li>• Procedimentos cirúrgicos ou invasivos</li> <li>• Diálise peritoneal</li> <li>• Trauma ósseo ou articular (fraturas, cirurgias ortopédicas)</li> <li>• Infecções oculares</li> </ul>

#### 3.3.3.4. Epidemiologia

Os complexos de espécies *F. solani* e *F. oxysporum* são os que se destacam na FI, sendo responsáveis por 50% e 20% dos casos graves, respetivamente (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021). A frequência das infeções por *Fusarium* depende da condição do paciente e da localização geográfica, podendo alcançar uma taxa de 20 casos por cada 1000 indivíduos submetidos a TCTH com doadores incompatíveis no Brasil e nos EUA (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021).

#### 3.3.3.5. Diagnóstico

O diagnóstico da FI baseia-se na avaliação clínica do paciente e na análise laboratorial de diferentes materiais biológicos, utilizando exames diretos, cultura e histopatologia (Nucci & Anaissie, 2023).

A cultura é o principal método de diagnóstico, sendo responsável pela identificação do fungo na maioria dos casos. Estudos indicam que a cultura isolada permitiu o diagnóstico em 59% a 77% dos casos, enquanto a combinação de cultura e histopatologia aumentou a precisão diagnóstica (Nucci, Marr, et al., 2014).

O exame direto de fragmentos de biópsia cutânea pode fornecer um diagnóstico preliminar rápido em pacientes neutropénicos com lesões características. A identificação de hifas hialinas septadas é altamente sugestiva de FI e deve levar ao início imediato do tratamento antifúngico (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021).

Para além disto, métodos moleculares, como a qPCR e hibridação *in situ*, são ferramentas avançadas para identificação de *Fusarium*. No estudo realizado por Cighir e

colaboradores, a qPCR conseguiu detetar *Fusarium* no sangue em 14 de 15 casos de FI. Para além disso, a tecnologia MALDI-TOF já está disponível em alguns laboratórios e demonstrou alta eficácia na identificação precoce de *Fusarium* ao nível da espécie (Cighir et al., 2023).

O teste de GM, geralmente utilizado para a aspergilose, pode ser positivo em alguns pacientes com FI. Alguns estudos indicam que 73% a 83% dos pacientes com FI apresentaram pelo menos um teste de GM positivo antes do diagnóstico definitivo. Também o teste de BDG pode estar positivo na fusariose, o que foi possível observar num estudo que comparou AI com FI, em que 92% dos pacientes tiveram pelo menos um teste BDG positivo antes da confirmação do diagnóstico (Nucci, Carlesse, et al., 2014).

De modo geral, a cultura e a histopatologia são essenciais para a confirmação da infeção, e os testes moleculares, de GM e de BDG podem auxiliar no diagnóstico precoce.

#### **3.3.3.6. Tratamento**

No que respeita à suscetibilidade, as espécies de *Fusarium* apresentam frequentemente níveis elevados de resistência aos agentes antifúngicos, acabando por ser dos fungos mais difíceis de combater. (McCarthy et al., 2018).

Não existem ensaios clínicos de atribuição aleatória específicos sobre a eficácia dos antifúngicos no tratamento da FI. O maior estudo disponível é retrospectivo e analisou 236 pacientes tratados entre 1985 e 2011 em 11 países. Os principais antifúngicos utilizados foram o voriconazol, as formulações lipídicas de anfotericina B e o deoxicolato de anfotericina B, que apresentaram, ao fim de 90 dias, uma taxa de sobrevivência de 53, 48 e 27%, respetivamente (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021). Deste modo, o tratamento recomendado de primeira linha é o voriconazol, uma formulação lipídica de anfotericina B ou mesmo a terapia combinada entre os dois. Embora as taxas de resposta de combinação terapêutica tenham sido semelhantes à monoterapia, a abordagem combinada é recomendada inicialmente, com transição para monoterapia após determinação das concentrações inibitórias mínimas dos antifúngicos (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021). A figura 5 resume a atual terapêutica recomendada para a FI.

Tendo em conta os desafios no tratamento de FI, novos antifúngicos têm sido desenvolvidos para ampliar as opções terapêuticas e superar as resistências. Estudos recentes com novas moléculas antifúngicas revelam que *Fusarium* spp. apresenta elevada suscetibilidade ao tratamento com Fosmanogepix, um inibidor da enzima fúngica Gwt1,

e possivelmente alguma suscetibilidade ao Olorofim, que atua como inibidor da dihidroorotato desidrogenase (Hoenigl, Sprute, et al., 2021).

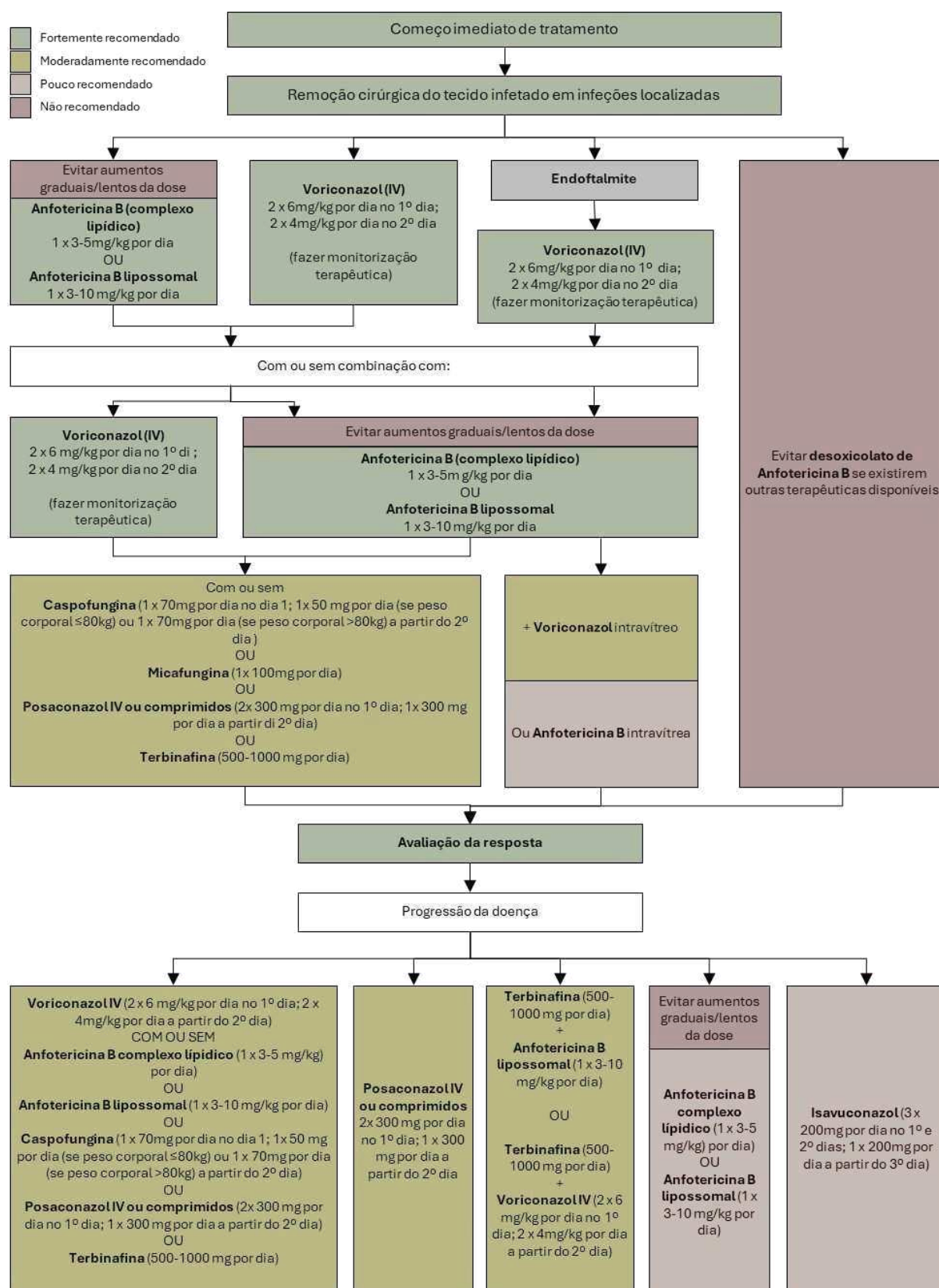


Figura 5 - Terapêutica recomenda para FI (Hoenigl, Salmanton-García, et al., 2021)

## 4. Prevalência de utilização de fármacos antifúngicos a nível hospitalar

### 4.1. Dados de consumo antifúngico hospitalar

O aumento da incidência de IFI nos últimos anos, sobretudo em contexto hospitalar, tem levado à crescente utilização de fármacos antifúngicos, com implicações diretas na gestão terapêutica, custos hospitalares e desenvolvimento de resistências. Nesse sentido, a monitorização do consumo destes fármacos é essencial para orientar políticas de prescrição racional e estratégias de redução de resistência antifúngica.

A análise do consumo de antifúngicos na Europa segue o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System / Dose Diária Definida (ATC/DDD)*, desenvolvido pela OMS. O sistema ATC classifica os medicamentos com base no órgão ou sistema em que atuam, bem como nas suas características químicas, farmacológicas e terapêuticas (*ATCDDD - Structure and principles*, 2022). Os dados de consumo do *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC)* são analisados com base nos grupos ATC J02 (antimicóticos para uso sistémico) e D01B (antifúngicos para uso dermatológico), embora este último inclua predominantemente fármacos tópicos (*Antimicrobial Consumption in the EU/EEA (ESAC-Net)*, 2023a).

A unidade de medida utilizada é a DDD, que corresponde à dose média de manutenção diária de um fármaco na sua principal indicação terapêutica em adultos. Quando expressa como DDD por 1 000 habitantes por dia, permite o consumo entre diferentes países e regiões, independentemente das doses efetivamente prescritas ou da variação do perfil clínico dos pacientes (*ATCDDD - Structure and principles*, 2022).

#### 4.1.1. Consumo em Portugal

Em 2023, de acordo com os dados mais recentes do ESAC, o consumo total de antifúngicos (no setor comunitário e hospitalar) para uso sistémico, classificados nos grupos ATC J02 e D01B foi de 2,01 DDD por 1 000 habitantes por dia em Portugal, um valor que supera significativamente a média ponderada da União Europeia/Área Económica Europeia (UE/EEA), fixada em 1,16 DDD/1 000 habitantes/dia. Este dado coloca Portugal entre os países com maior consumo de antifúngicos neste grupo, sendo apenas ultrapassado pela Islândia (3,47), Bélgica (3,36) e Finlândia (2,10), e destacando-se em relação a países como Espanha (0,55), Croácia (0,62) ou Áustria (0,83) (*Antimicrobial Consumption in the EU/EEA (ESAC-Net)*, 2023b). No entanto, relativamente à utilização de antifúngicos apenas a nível hospitalar, os dados existentes

apresentam um perfil distinto. De acordo com o inquérito de prevalência pontual (PPS) do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), os antifúngicos (sistémicos e tópicos, grupos J02 e A07AA02) representaram, em média, 3,3% de todos os antimicrobianos utilizados nos hospitais europeus. Portugal posiciona-se abaixo desta média (entre os 2 e 3%), sugerindo uma utilização hospitalar mais limitada destes agentes, em contraste com o elevado consumo observado no setor comunitário (European Centre for Disease Prevention and Control., 2024).

No que toca à evolução temporal do consumo de antifúngicos em Portugal (tanto no setor hospitalar, como comunitário), com base no ESAC, é possível observar uma queda significativa no ano de 2020, como descrito na Figura 6. Esta redução está associada ao impacto da pandemia de COVID-19, que levou à reorganização dos serviços de saúde, à redução de consultas presenciais e ao adiamento de muitas atividades clínicas não urgentes. A partir de 2021, verificou-se uma recuperação gradual, culminando em 2023 com um valor muito próximo do nível pré-pandémico (*Antimicrobial Consumption in the EU/EEA (ESAC-Net)*, 2023a).

Um estudo multicêntrico avaliou 16 instituições de saúde portuguesas quanto à capacidade de diagnóstico e acesso ao tratamento de IFI, onde foi relatado que *Candida* é o principal agente predominante em Portugal, seguido por *Aspergillus* e *Cryptococcus* (Fernandes et al., 2024). Este padrão é semelhante ao observado em países asiáticos e africanos, ao contrário de outros países europeus, como Áustria e Itália, onde *Aspergillus* é predominante. Destaca-se ainda a elevada prevalência de *Cryptococcus* spp. em Portugal (Fernandes et al., 2024). Na ilha da Madeira, as condições geoclimáticas parecem favorecer a disseminação de *Fusarium*, o que pode explicar a ocorrência relativamente mais elevada desse fungo em relação a Mucorales nessa região. Foram igualmente registados casos de infeções por fungos dimórficos, como *Histoplasma* spp. e *Paracoccidioides brasiliensis*, associados à imigração de regiões endémicas (Fernandes et al., 2024).

No estudo de Fernandes e colaboradores, 2024, 13 das 16 instituições demonstraram ter capacidade terapêutica e acesso a pelo menos um fármaco antifúngico. Os mais disponíveis pertenciam às classes dos triazóis, polienos e equinocandinas. Fluconazol e voriconazol estavam disponíveis em todas as instituições (100%), sendo os triazóis os fármacos mais utilizados. Entre os polienos, a anfotericina B lipossómica foi a mais frequentemente referida (84,6%), enquanto, no grupo das equinocandinas, a micafungina se destacou como a mais utilizada (84,6%). Outros antifúngicos como terbinafina (53,8%)

e flucitosina (38,5%) apresentaram uma disponibilidade mais limitada (Fernandes et al., 2024)

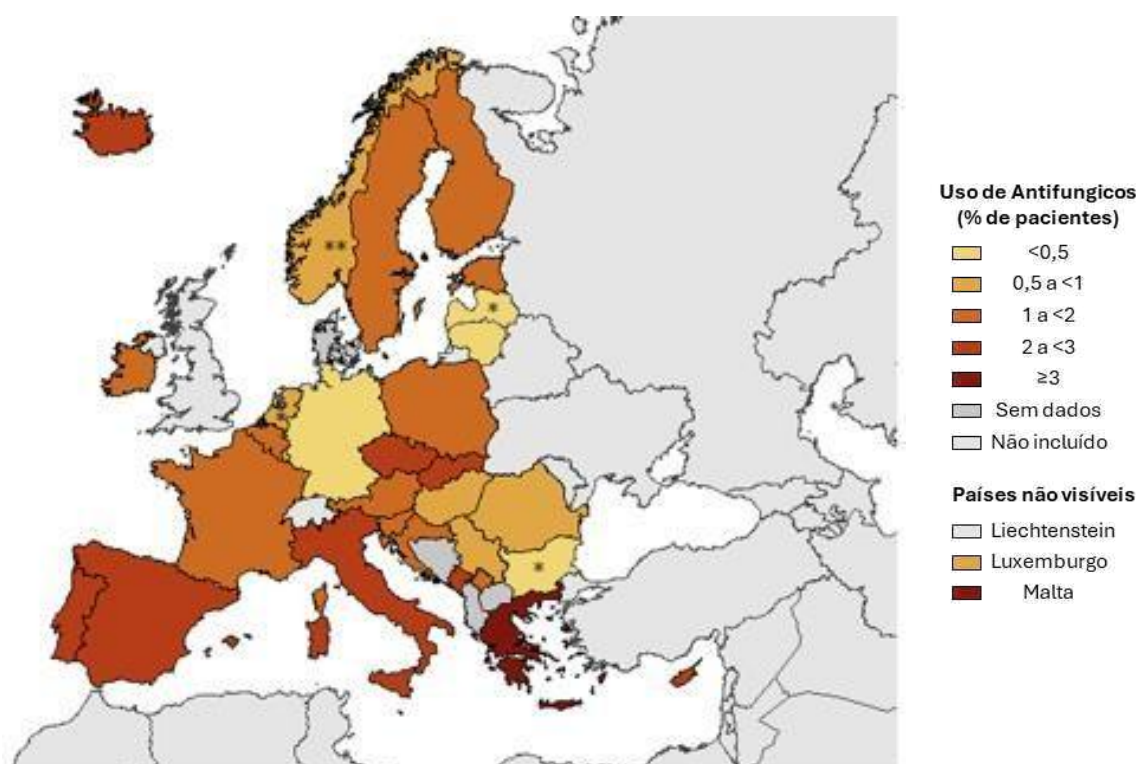


**Figura 6** - Consumo total (comunitário e hospitalar) de antifúngicos para uso sistémico de grupos ATC J02 e D01B em Portugal, entre os anos 2019 e 2023 (Antimicrobial Consumption in the EU/EEA (ESAC-Net), 2023a).

#### 4.1.2. Panorama europeu

De acordo com os dados recolhidos a nível europeu, do ECDC, os antifúngicos representaram 3,3% do total de agentes antimicrobianos prescritos a nível hospitalar, número que inclui tanto os antimicóticos sistémicos (ATC J02) como a nistatina (A07AA02), que, apesar de não ser de uso sistémico, foi considerada devido à sua relevância clínica, sobretudo no tratamento da candidíase oral e intestinal. Os antimicóticos de uso sistémico (ATC J02) representaram 2,9% do total de antimicrobianos prescritos. Dentro deste grupo, os derivados triazólicos assumiram especial relevância, correspondendo a 72,8% do consumo total. O fluconazol foi o agente mais utilizado (55,1%), seguido pelo voriconazol (6,9%), posaconazol (6,9%), isavuconazol (2,7%) e itraconazol (1,2%). A anfotericina B, reservada para infeções fúngicas graves, foi responsável por 5,6% das prescrições. Os derivados imidazólicos tiveram uma utilização residual (0,4%). Os restantes 21,1% corresponderam a outros antimicóticos de uso sistémico, com destaque para as equinocandinas: caspofungina (10,1%), anidulafungina (7,1%) e micafungina (3,8%) (European Centre for Disease Prevention and Control., 2024).

Como é possível observar na Figura 7, a prevalência do consumo de antifúngicos variou consideravelmente entre os países europeus analisados. Os valores mais elevados ( $\geq 3\%$ ) foram registados na Grécia, Malta e Chipre, o que pode refletir uma maior carga de infeções fúngicas ou diferentes práticas de prescrição clínica. Países como Portugal, Espanha, França, Itália, Roménia e Bulgária apresentaram prevalências intermédias, situando-se entre 2% e 3%. Já na maioria dos países da Europa Central e do Norte, incluindo Alemanha, Suécia, Finlândia e Polónia, os valores situaram-se entre 1 e 2%. Prevalências inferiores a 1% foram observadas em países como Lituânia, Letónia e Eslováquia (European Centre for Disease Prevention and Control., 2024).



**Figura 7** - Prevalência de utilização de antimicóticos (grupo ATC J02 e nistatina A07AA02) (percentagem de pacientes hospitalizados que receberam algum antimicótico para uso sistémico) (European Centre for Disease Prevention and Control., 2024).

#### 4.2. Fatores que influenciam o consumo

O consumo de antifúngicos em contexto hospitalar resulta da combinação de vários fatores clínicos, económicos e institucionais. Aspetos como o custo dos medicamentos, a sua relação custo-efetividade, a estratégia terapêutica adotada (profilaxia, uso empírico,

preemptivo ou dirigido), bem como o perfil clínico do paciente, influenciam diretamente as decisões de prescrição.

#### **4.2.1. Considerações farmacoeconómicas**

Em 2004, foi publicada uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a evidência disponível sobre a relação custo-efetividade dos tratamentos antifúngicos sistémicos, analisando estudos realizados até maio de 2002. Esta revisão, identificou 15 estudos relevantes que analisavam intervenções em contexto de profilaxia, tratamento empírico e tratamento de infeções fúngicas confirmadas. De um modo geral, os resultados obtidos revelaram grande variabilidade entre os estudos, com baixa qualidade global (pontuações entre 0,32 e 0,82, numa escala de 0 a 1) e um foco principal e excessivo no custo de aquisição dos fármacos, ignorando frequentemente custos hospitalares, de monitorização ou associados a efeitos adversos (Dixon et al., 2004).

Ainda assim, observaram-se alguns aspetos relevantes: o fluconazol demonstrou-se mais económico e com eficácia semelhante ou superior à anfotericina B, em profilaxia em pacientes com VIH, enquanto a anfotericina B lipossomal, embora mais dispendiosa, mostrou potencial custo-efetividade em populações como os transplantados, devido ao seu perfil de segurança mais favorável, comparativamente à anfotericina B convencional. Verificou-se também que a profilaxia pode ser custo-efetiva, mas apenas quando bem direcionada a grupos de elevado risco, caso contrário, os benefícios clínicos não superam os custos adicionais. Contudo, dada a diversidade de populações, metodologias e resultados entre os estudos, não foi possível identificar um antifúngico claramente mais custo-efetivo de forma generalizável (Dixon et al., 2004).

Apesar da importância crescente da avaliação económico-financeira em tratamentos antifúngicos, os estudos realizados em Portugal são ainda escassos. Em 2020, foi realizado um, que avaliou a relação custo-efetividade do isavuconazol *versus* voriconazol no tratamento de IFI, especialmente em AI e mucormicose. Através do estudo, foi possível observar que o custo médio por paciente para o tratamento com isavuconazol e voriconazol genérico foi de 19.606,00 € e 16.198,00 €, respetivamente. Para além disso, observou-se também que o ganho médio de eficácia com o tratamento por isavuconazol foi de mais 0,46 anos de vida (AV) e mais 0,32 anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) comparado com o voriconazol, resultando num custo adicional de 7.385€ por cada AV ganho e 10.668€ por cada QALY. Posto isto, concluiu-se que o isavuconazol era

considerado custo-efetivo, comparativamente ao voriconazol, em pacientes com suspeita de AI (Inês et al., 2020).

A nível internacional, também já foram realizados alguns estudos sobre a relação de custo-efetividade dos tratamentos antifúngicos, porém, ainda assim, continuam a ser escassos, evidenciando a necessidade de mais investigação nesta área. No Brasil, por exemplo, foi avaliada a relação de custo-efetividade de diferentes antifúngicos para a CI, destacando-se a anidulafungina como uma opção custo-efetiva comparada a outras terapias, como a anfotericina B na forma de complexo lípido ou na forma convencional (Vianna et al., 2023). Na China, o isavuconazol demonstrou melhor relação custo-benefício comparativamente ao voriconazol e posaconazol no tratamento de IFI por fungos filamentosos, especialmente em pacientes hematológicos de alto risco (Han et al., 2023). Em Taiwan, um estudo demonstrou que, para infeções invasivas por *Candida*, as equinocandinas, especialmente a anidulafungina, apresentam um custo-efetividade favorável quando comparados a alternativas como o fluconazol (Ou et al., 2017). Na Etiópia, embora a caspofungina tenha demonstrado melhores resultados clínicos, não foi considerada custo-efetiva como tratamento de primeira linha para a CI. O fluconazol, quando seguido por caspofungina em caso de falha terapêutica, revelou-se uma alternativa economicamente mais viável (Gebretekle et al., 2022). Por fim, na Tailândia, a profilaxia antifúngica com voriconazol revelou-se custo-efetiva durante o tratamento de LMA, com redução significativa na incidência de IFI. A prevenção com voriconazol apresentou os maiores QALYs, seguida pelo posaconazol e pelo itraconazol em solução. Para a prevenção da AI, tanto o posaconazol como o voriconazol demonstraram melhores resultados em QALYs e AV (Gebretekle et al., 2022).

Em síntese, a evidência reunida permanece heterogénea, mas permite delinear algumas conclusões consistentes. Primeiramente, os estudos mais bem fundamentados sugerem que antifúngicos recentes, nomeadamente o isavuconazol e as equinocandinas (com destaque para a anidulafungina), podem alcançar uma relação custo-efetividade favorável, ou mesmo dominante, quando se têm em conta os ganhos em AV e em QALYs, apesar do preço de aquisição mais elevado. Para além disso, é possível concluir também que a viabilidade económica destas terapêuticas é altamente dependente do contexto clínico (profilaxia dirigida *versus* tratamento), da população-alvo (imunocomprometidos, pacientes hematológicos, transplantados) e da estrutura de custos específica de cada sistema de saúde, sendo que os resultados obtidos noutros países não podem ser aplicados diretamente para a realidade portuguesa. Ainda assim, subsistem lacunas importantes:

muitos estudos não consideram os custos hospitalares totais, os efeitos adversos ou o impacto na qualidade de vida, e a investigação nacional permanece limitada (Dixon et al., 2004; Han et al., 2023; Inês et al., 2020; Ou et al., 2017; Vianna et al., 2023).

#### **4.2.2. Tipos de utilização clínica**

Em contexto hospitalar, os antifúngicos podem ser utilizados seguindo diferentes estratégias, consoante o estado clínico do paciente, o risco de infeção e os recursos diagnósticos disponíveis. Conforme referido anteriormente, entre as abordagens mais frequentes encontram-se o uso profilático, empírico, preemptivo e direcionado, cada um com indicações específicas (Fung et al., 2015; Kaur et al., 2022).

##### **4.2.2.1. Uso profilático, empírico, preemptivo e direcionado**

Um estudo realizado em UCI de três hospitais em Londres avaliou o padrão de consumo e prescrição de antifúngicos ao longo de seis meses, onde se observou que 6,4% dos pacientes internados receberam terapêutica antifúngica. O uso empírico foi o predominante, representando 41% do consumo total, seguido do tratamento dirigido (22%), profilático (18%), preemptivo (12%) e intervenções para infeções não invasivas (7%). As equinocandinas destacaram-se como a classe de antifúngicos mais prescrita neste contexto (Logan et al., 2022).

Apesar do elevado consumo, apenas 23% dos 217 pacientes apresentava IFI comprovada, indicando que mais de metade das prescrições ocorreu em contexto de suspeita não confirmada. Este quadro reforça a relevância das revisões pós-prescrição, realizadas em 79% dos casos neste estudo, que possibilitaram a adaptação ou interrupção dos tratamentos sempre que a infeção não foi confirmada. Para além disso, a aplicação de métodos diagnósticos rápidos, como o teste de BDG, mostrou-se crucial para encurtar a duração da terapêutica em pacientes com suspeita clínica sem confirmação laboratorial, promovendo assim um uso mais eficiente dos antifúngicos (Logan et al., 2022).

Outro estudo, realizado em UCI no Vietname, avaliou o impacto das estratégias empírica e preemptiva no tratamento de pacientes críticos com suspeita de IFI. Verificou-se uma mortalidade associada a IFI numericamente mais baixa no grupo preemptivo (41,5%) em comparação com o grupo empírico (51,7%), mas essa diferença não foi considerada estatisticamente significativa. Também não se observaram diferenças relevantes na justificação clínica do tratamento nem na duração do mesmo, que foi, em média, inferior aos 14 dias recomendados (cerca de 8 dias em ambos os grupos) (Pham et al., 2025).

De modo geral, o estudo de Pham e colaboradores não permite concluir que uma abordagem mais direcionada, como a terapêutica preemptiva, melhore diretamente a sobrevivência. No entanto, demonstra que há espaço para melhorar o uso dos antifúngicos: menos de metade das prescrições (45,2%) foram consideradas justificadas com base clínica ou laboratorial, o que indica que muitos pacientes podem ter sido tratados sem necessidade clara. Além disso, a duração terapêutica abaixo do recomendado pode apontar para interrupções precoces do tratamento, potencialmente comprometendo a sua eficácia. Por fim, a elevada mortalidade global (49%) sublinha a gravidade destas infeções, mas não permite afirmar que esteja diretamente ligada à escolha da estratégia terapêutica (Pham et al., 2025).

Um estudo realizado em 24 centros franceses de hematologia destacou o predomínio da terapêutica profilática como principal estratégia de utilização de antifúngicos nestes serviços especializados. Entre 494 pacientes internados, com diversas neoplasias hematológicas, 50% receberam tratamento antifúngico, sendo que 76% dessas prescrições tinham um fim profilático. Esta prática verificou-se entre os diferentes subgrupos clínicos, incluindo recetores de transplante de células estaminais, pacientes com leucemias agudas e outros com patologias hematológicas diversas. A escolha do antifúngico profilático concentrou-se maioritariamente sobre azóis (79%), seguindo-se a anfotericina B lipossomal (10%) e as equinocandinas (9%). Os resultados do estudo indicam que a profilaxia é a principal estratégia antifúngica nas unidades de hematologia francesas, independentemente da patologia de base, representando 76% das prescrições de tratamento antifúngico (Gangneux et al., 2018).

Por sua vez, um estudo realizado numa unidade hospitalar de cuidados especializados num país em desenvolvimento permite observar uma realidade distinta no que diz respeito à prescrição de antifúngicos. A prevalência de utilização de antifúngicos foi de 2,42%, com maior utilização observada em unidades de hematologia-oncologia, cuidados intensivos e gastroenterologia. Apesar da existência de IFI confirmadas em apenas uma parte dos casos, a terapêutica dirigida foi a abordagem mais comum (31,5%), superando ligeiramente o uso empírico (29,1%) e o preemptivo (22,6%). A profilaxia representou apenas 16,8% das prescrições, sendo associada maioritariamente a azóis, como o fluconazol e o voriconazol, enquanto a anfotericina B foi predominante nas abordagens preemptiva e dirigida. Ainda assim, 25,1% das prescrições foram consideradas inadequadas, sobretudo devido à escolha incorreta do fármaco, à ausência de indicação ou à dosagem inadequada (Kaur et al., 2022).

De modo geral, os estudos apresentados mostram que a utilização de antifúngicos varia bastante consoante o contexto clínico e os recursos disponíveis. Em ambiente de UCI no Reino Unido e no Vietname, o uso empírico continua a ser a abordagem mais comum, muitas vezes baseada apenas em suspeita clínica, o que levanta preocupações quanto ao risco de tratamentos desnecessários (Logan et al., 2022; Pham et al., 2025). Já em centros especializados em hematologia em França, a profilaxia assume um papel central, refletindo protocolos bem estabelecidos para pacientes de alto risco (Gangneux et al., 2018). Por outro lado, em países com menos recursos, como no caso do estudo realizado num país em desenvolvimento, nota-se um maior peso da terapêutica dirigida, embora com uma maior proporção de prescrições inadequadas, revelando limitações no acesso a diagnóstico e formação especializada (Kaur et al., 2022).

Apesar dos dados disponíveis a nível internacional sobre as diferentes estratégias terapêuticas, em Portugal ainda é escassa a informação publicada sobre os padrões de prescrição antifúngica em contexto hospitalar, nomeadamente no que respeita à distinção entre terapêutica empírica, dirigida, preemptiva ou profilática (Fernandes et al., 2024).

#### **4.2.2.2. Perfil dos pacientes e escolha terapêutica**

A escolha e o consumo de antifúngicos em ambiente hospitalar são fortemente influenciados pelas características clínicas dos pacientes. Determinadas condições, como imunossupressão, disfunção hepática e/ou renal, idade ou gravidez, implicam adaptações na escolha do antifúngico, no esquema posológico e na via de administração. Estas populações apresentam frequentemente alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, maior risco de toxicidade, ou contraindicações específicas, exigindo abordagens terapêuticas diferenciadas (Chatelon et al., 2019; Pagano et al., 2025; Pilmis et al., 2015; Stockmann et al., 2014). A tabela 10 resume as principais recomendações e limitações terapêuticas de acordo com diferentes perfis de pacientes.

**Tabela 10** - Opções terapêuticas em função do tipo de paciente e situação clínica (Chatelon et al., 2019; Pagano et al., 2025; Pilmis et al., 2015; Stockmann et al., 2014).

PACIENTES EM UCI		
Fármaco	Indicações em UCI	Considerações em UCI
Equinocandinas	<p>Primeira linha em CI (especialmente em pacientes instáveis ou com exposição prévia a azóis);</p> <p>Melhores opções: caspofungina e anidulafungina;</p>	<p>Caspofungina pode necessitar ajuste de dose em pacientes &gt;80kg;</p> <p>Caspofungina pode ter exposição subterapêutica em pacientes com hipoalbuminemia;</p> <p>Anidulafungina não necessita ajuste de dose;</p> <p>Micafungina tem potencial risco de tumor no fígado, reservada quando as outras opções não estão disponíveis.</p>
Azois	<p>Boa atividade contra <i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>;</p> <p>Opções com espectro alargado (ex: isavuconazol e posaconazol);</p> <p>Fluconazol com boa tolerância e biodisponibilidade.</p>	<p>Interações medicamentosas significativas (inibem CYP3A4);</p> <p>Fluconazol requer ajuste em IR;</p> <p>Formulações IV de voriconazol e posaconazol poderão ser potencialmente nefrotóxicas;</p> <p>Risco de hepatotoxicidade e alterações do intervalo QT.</p>
Anfotericina B	<p>Espectro alargado e ação fungicida potente;</p> <p>Formulações lipossomais menos tóxicas permitem uso em casos graves.</p>	<p>Contraindicada na insuficiência renal grave (expeto formulações lipídicas);</p> <p>Administração exclusivamente IV;</p> <p>Reações infusionais frequentes.</p>
PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS		
Fármaco	Indicações clínicas	Considerações
Posaconazol	<p>Profilaxia em pacientes neutropénicos, LMA (superioridade comprovada), LLA, Síndromes Mielodisplásicas e TCTH (superioridade comprovada)</p>	<p>Interações medicamentosas (inibidor potente de CYP3A4)</p>
Voriconazol	<p>Profilaxia em pacientes com LMA, TCTH, AI</p>	<p>Em pacientes com TCTH, existe interação potente com Sirolimus, pelo que o uso concomitante é contraindicado</p>
Isavuconazol	<p>Profilaxia em pacientes com LMA, TCTH, LLA</p>	<p>Menos toxicidade hepática;</p> <p>Menos interações com imunossuppressores.</p>
Fluconazol	<p>Profilaxia em pacientes com LMA, LLA, TCTH alogénico (superioridade comprovada)</p>	<p>Ajuste de dose na IR</p>

Micafungina	Profilaxia em pacientes com LMA, TCTH	Perfil farmacocinético deve ser monitorizado
<b>PACIENTES COM DISFUNÇÃO HEPÁTICA E/OU RENAL</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Insuficiência renal</b>	<b>Insuficiência hepática (IH)</b>
Azois	<p>Fluconazol - necessário reduzir dose de manutenção de clearance de creatinina (ClCr): 11-50 ml/min; removido em terapias de substituição renal;</p> <p>Voriconazol - considerar acumulação do excipiente sulfobutiléter-β-ciclodextrina (acumula-se em pacientes com função renal diminuída);</p> <p>Posaconazol, isavuconazol - sem necessidade de ajuste de dose.</p>	<p>Voriconazol - na IH média a moderada - redução da dose em 50%, recomendação de monitorização terapêutica;</p> <p>Fluconazol, posaconazol, isavuconazol - sem necessidade de ajuste de dose.</p>
Equinocandinas	Sem necessidade de ajuste de dose	<p>Caspofungina - ajuste de dose em IH moderada; risco de subdose com dose reduzida;</p> <p>Anidulafungina e micafungina - sem necessidade de ajuste de dose;</p> <p>Micafungina - potencial risco de tumor no fígado, reservada quando as outras opções não estão disponíveis.</p>
Anfotericina B	<p>Convencional - contraindicada em IR, nefrotoxicidade significativa;</p> <p>Lipossomal - menos nefrotóxica, uso possível com precaução.</p>	Sem necessidade de ajuste de dose
<b>CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS</b>		
<b>População</b>	<b>Fármacos mais utilizados</b>	<b>Contraindicações</b>
Grávidas	Anfotericina B lipossomal - fármaco de escolha em infeções graves, não teratogénico	<p>Azois - risco de malformações congénitas; fluconazol em altas doses associado a anomalias craniofaciais, esqueléticas e cardíacas;</p> <p>Equinocandinas - dados limitados, evitar uso, exceto se o benefício superar o risco.</p>
Crianças	<p>Anfotericina B lipossomal;</p> <p>Azois:</p> <p>Fluconazol - menor variabilidade interindividual;</p> <p>Voriconazol - exige doses mais altas;</p> <p>Posaconazol e itraconazol - uso limitado;</p> <p>Equinocandinas.</p>	<p>Voriconazol - alta variabilidade farmacocinética; requer monitorização terapêutica;</p> <p>Posaconazol e itraconazol - absorção oral instável, influenciada pelo pH gástrico e motilidade;</p>

		<p>Equinocandinas - Necessidade de ajustar dose em função da idade (maior dose/kg nos mais pequenos)</p> <p>Anfotericina B convencional - elevada toxicidade.</p>
--	--	---

### 4.3. Consumo e Resistência Antifúngica

#### 4.3.1. Mecanismos de resistência

A resistência antifúngica constitui um desafio crescente na prática clínica, afetando as principais classes de antifúngicos. Pode ter origem em espécies que já apresentam resistência natural (intrínseca) ou desenvolver-se ao longo do tempo em estirpes inicialmente sensíveis, após exposição ao antifúngico (adquirida). Os mecanismos moleculares subjacentes variam entre géneros e fármacos, incluindo alterações no alvo enzimático, sobreexpressão de bombas de efluxo, formação de biofilmes, bem como fatores genéticos que favorecem fenótipos multirresistentes (Perlin et al., 2017a).

No caso dos polienos, como a anfotericina B, a resistência é maioritariamente intrínseca, sendo observada em espécies com membranas com menor teor de ergosterol ou com formas alteradas deste componente, o que reduz a afinidade do fármaco. A resistência adquirida é rara, mas pode surgir após exposições prolongadas, levando à perda da atividade fungicida e, conseqüentemente, a menor eficácia clínica (Perfect, 2017).

Já os azóis apresentam múltiplos mecanismos, tanto de resistência intrínseca como adquirida. Estes mecanismos incluem alterações no gene *ERG11*, que codifica a enzima-alvo dos azóis (lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilase). Mutações nesse gene podem reduzir a ligação do antifúngico à enzima, enquanto a sua amplificação leva à produção excessiva da enzima, dificultando a ação do fármaco. Além disso, muitas espécies fúngicas conseguem expressar ou induzir bombas de efluxo, que reduzem a concentração intracelular do azol e diminuem a sua eficácia. Este tipo de resistência tem sido amplamente reportado em ambiente hospitalar e, em alguns casos, associado também ao uso agrícola de fungicidas azólicos (Cowen et al., 2015).

Relativamente às equinocandinas, a resistência adquirida está geralmente associada a mutações nos genes *FKS*, que codificam as subunidades da enzima BDG sintetase, responsável pela síntese da parede celular. Estas mutações diminuem a sensibilidade ao antifúngico, comprometendo a sua ação. Este fenómeno tem sido particularmente descrito em *C. glabrata*, uma espécie com elevada variabilidade genética (Perfect, 2017).

Identificaram-se ainda mutações no gene *MSH1*, envolvido na reparação do ADN, que conferem resistência cruzada a diferentes classes antifúngicas, nomeadamente azóis e equinocandinas, representando um desafio adicional na terapêutica de IFI (Healey et al., 2016).

#### **4.3.2. Impacto do consumo na resistência antifúngica em ambiente hospitalar**

A utilização inadequada ou excessiva de antifúngicos na infeção hospitalar pode ter consequências importantes, como a seleção de espécies intrinsecamente menos suscetíveis e o desenvolvimento de resistência antifúngica, comprometendo a eficácia terapêutica e aumentando a morbilidade e mortalidade associadas (Bassetti et al., 2015). O uso intensivo de antifúngicos, nomeadamente fluconazol e caspofungina, sobretudo em regime de profilaxia preemptiva, pode alterar significativamente o perfil de colonização fúngica dos pacientes, sem benefício clínico claro. Foi demonstrado que a prescrição de antifúngicos com base na presença de colonização por *Candida* levou ao aumento da colonização por *C. glabrata* e *C. parapsilosis*, sem redução concomitante na incidência de candidemia ou na mortalidade associada. Esta prática resultou num consumo extremamente elevado, com valores de até 240 DDD/1000 dias de internamento em UCI para fluconazol e 170 DDD/1000 dias para caspofungina, valores significativamente superiores aos habitualmente reportados em UCI (Bassetti et al., 2015).

Adicionalmente, o uso de antifúngicos no hospital nem sempre respeita as diretrizes clínicas, o que agrava o prognóstico. A prescrição inadequada pode incluir o tratamento empírico sem confirmação microbiológica, dosagens desajustadas, ou duração excessiva do tratamento. Estas práticas favorecem o aparecimento de resistência antifúngica, dificultando a gestão clínica e limitando as opções terapêuticas. Este uso incorreto está ainda associado a falhas terapêuticas, prolongamento da hospitalização e aumento da mortalidade (Hart et al., 2019).

#### **4.3.3. Estratégias de otimização do uso de antifúngicos**

A resistência antifúngica crescente e os desafios clínicos associados ao tratamento de IFI têm reforçado a importância da implementação de programas de *Antifungal Stewardship* (AFS) nos contextos hospitalares. O principal objetivo destes programas é otimizar o uso de antifúngicos, preservando a sua eficácia futura e melhorando os resultados clínicos dos pacientes. Para tal, é essencial garantir a escolha adequada do regime terapêutico,

incluindo o fármaco, a dose, a via de administração e a duração do tratamento, com base em diretrizes clínicas e em testes diagnósticos (Perlin et al., 2017b).

Os programas de AFS devem ser adaptados à realidade de cada instituição e envolver equipas multidisciplinares compostas por especialistas em doenças infecciosas, microbiologistas e farmacêuticos clínicos, que prestem apoio direto na decisão terapêutica. Estes programas incluem o desenvolvimento de protocolos locais, a implementação de restrições à prescrição, a formação de profissionais de saúde e o uso de exames laboratoriais para apoiar a decisão de iniciar ou suspender a terapêutica antifúngica (Albahar et al., 2023).

A monitorização terapêutica de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring* (TDM)) é uma ferramenta particularmente relevante na gestão de antifúngicos, especialmente os azóis, como o itraconazol ou o voriconazol, cuja farmacocinética é variável e influenciada por fatores como alimentação, pH gástrico ou comorbilidades. A TDM permite ajustar a dose para garantir concentrações plasmáticas eficazes, evitar efeitos adversos e reduzir o risco de seleção de estirpes resistentes, sendo especialmente importante em tratamentos prolongados ou em pacientes críticos. Biomarcadores como o galactomanano, BDG e a PCR para *Aspergillus*, quando negativos, também podem ser utilizados para interromper de forma segura a terapêutica antifúngica, contribuindo para a redução do uso desnecessário destes fármacos e para o controlo dos custos hospitalares, sem comprometer a segurança do paciente (Perlin et al., 2017b).

Diversos estudos demonstram que a implementação de programas AFS tem um impacto positivo na prática clínica, nomeadamente na redução do consumo de antifúngicos e na mortalidade associada a infeções fúngicas. Apesar de ainda haver escassez de literatura robusta nesta área, os dados existentes apontam para benefícios claros, incluindo maior custo-efetividade, otimização terapêutica e potencial redução da resistência antifúngica. Estes resultados reforçam a importância de expandir e consolidar programas de AFS, particularmente em contextos hospitalares com exposição antifúngica elevada (Albahar et al., 2023).

## 5. Conclusão

As IFI representam um desafio crescente no contexto hospitalar, dada a sua elevada mortalidade e morbidade, sobretudo em grupos de risco clínico, como imunocomprometidos, pacientes em estado crítico ou com disfunção hepática e/ou renal. Os géneros *Candida* e *Aspergillus* destacam-se como os principais agentes causadores de IFI, evidenciando uma combinação de elevada virulência, capacidade de adaptação ao hospedeiro e resistência a tratamentos.

A gestão terapêutica continua complexa, exigindo uma compreensão aprofundada das características farmacológicas dos principais grupos antifúngicos, como os azóis, equinocandinas e polienos. A escolha do tratamento requer uma adaptação ao perfil clínico de cada paciente, considerando fatores como o agente etiológico, o estado do sistema imunitário, a função hepática e renal, o risco de interações medicamentosas e a toxicidade associada a cada fármaco.

A análise do consumo hospitalar de antifúngicos demonstrou uma tendência preocupante de utilização predominantemente empírica e profilática, frequentemente sem confirmação microbiológica. Verificaram-se diferenças expressivas entre instituições e regiões, tanto a nível nacional como europeu, refletindo desigualdades no acesso a meios de diagnóstico, políticas locais de prescrição e implementação de medidas de controlo. Observou-se uma utilização elevada de azóis, com destaque para o fluconazol, frequentemente utilizado como primeira linha, mesmo em contextos onde alternativas mais direcionadas poderiam ser consideradas.

Neste contexto, as práticas clínicas devem privilegiar uma prescrição ponderada e, sempre que possível, dirigida, sustentada pela articulação com os serviços de microbiologia e farmácia hospitalar. A monitorização de interações medicamentosas e toxicidade, a participação ativa em programas de AFS e o registo sistemático de dados de consumo constituem medidas centrais para otimizar a terapêutica e apoiar a definição de políticas de saúde mais consistentes.

O investimento no diagnóstico precoce, em conjunto com a monitorização contínua e a implementação de sistemas de vigilância nacionais e europeus, permitirá reduzir o uso inapropriado de antifúngicos, conter a emergência de resistências e orientar práticas de prescrição mais fundamentadas. Adicionalmente, a avaliação do impacto da introdução de novas moléculas antifúngicas, bem como o reforço da investigação em farmacocinética

e farmacodinâmica em populações de risco, serão determinantes para o desenvolvimento de regimes terapêuticos mais individualizados e eficazes.

Concluindo, o combate às IFI não depende apenas da existência de opções terapêuticas, mas sim de uma resposta coordenada que promova o uso adequado dos antifúngicos, melhore o acesso ao diagnóstico e assegure práticas baseadas na evidência. É importante dar visibilidade a esta realidade, que continua pouco reconhecida, para melhorar os cuidados de saúde e controlar uma ameaça cada vez mais presente no ambiente hospitalar.

## Referências bibliográficas

- Akinosoglou, K., Rigopoulos, E. A., Papageorgiou, D., Schinas, G., Polyzou, E., Dimopoulou, E., Gogos, C., & Dimopoulos, G. (2024). Amphotericin B in the Era of New Antifungals: Where Will It Stand? *Journal of Fungi*, *10*(4), 278. <https://doi.org/10.3390/jof10040278>
- Albahar, F., Alhamad, H., Abu Assab, M., Abu-Farha, R., Alawi, L., & Khaleel, S. (2023). The Impact of Antifungal Stewardship on Clinical and Performance Measures: A Global Systematic Review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, *9*(1), 8. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010008>
- Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net)*. (2023a).
- Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net)*. (2023b).
- ATCDDD - Structure and principles*. (2022). [https://atcddd.fhi.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://atcddd.fhi.no/atc/structure_and_principles/)
- Barantsevich, N., & Barantsevich, E. (2022). Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics*, *11*(6), 718. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060718>
- Bassetti, M., Leon, C., & Timsit, J. F. (2015). Are prophylactic antifungals in highly colonized patients safe and effective? *Intensive Care Medicine*, *41*(7), 13363-13369. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3888-9>
- Beauvais, A., Fontaine, T., Aimanianda, V., & Latgé, J.-P. (2014). Aspergillus Cell Wall and Biofilm. *Mycopathologia*, *178*(536), 3713377. <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9766-0>
- Ben-Ami, R., & Kontoyiannis, D. P. (2021a). Resistance to Antifungal Drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*, *35*(2), 2793311. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.003>

- Ben-Ami, R., & Kontoyiannis, D. P. (2021b). Resistance to Antifungal Drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2), 2793311.  
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.003>
- Boyer, J., Feys, S., Zsifkovits, I., Hoenigl, M., & Egger, M. (2023). Treatment of Invasive Aspergillosis: How It's Going, Where It's Heading. *Mycopathologia*, 188(5), 6673681. <https://doi.org/10.1007/s11046-023-00727-z>
- Branco, J., Miranda, I. M., & Rodrigues, A. G. (2023a). Candida parapsilosis Virulence and Antifungal Resistance Mechanisms: A Comprehensive Review of Key Determinants. *Journal of Fungi*, 9(1), 80. <https://doi.org/10.3390/jof9010080>
- Branco, J., Miranda, I. M., & Rodrigues, A. G. (2023b). Candida parapsilosis Virulence and Antifungal Resistance Mechanisms: A Comprehensive Review of Key Determinants. *Journal of Fungi*, 9(1), 80. <https://doi.org/10.3390/jof9010080>
- Cadena, J., Thompson, G. R., & Patterson, T. F. (2021). Aspergillosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2), 4153434.  
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.008>
- Cardozo, C., Cuervo, G., Salavert, M., Merino, P., Gioia, F., Fernández-Ruiz, M., López-Cortés, L. E., Escolá-Vergé, L., Montejo, M., Muñoz, P., Aguilar-Guisado, M., Puerta-Alcalde, P., Tacias, M., Ruiz-Gaitán, A., González, F., Puig-Asensio, M., Vena, A., Marco, F., Pemán, J., & Martín, C. (2020). An evidence-based bundle improves the quality of care and outcomes of patients with candidaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(3), 7303737.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkz491>
- Carmo, A., Rocha, M., Pereirinha, P., Tomé, R., & Costa, E. (2023). Antifungals: From Pharmacokinetics to Clinical Practice. *Antibiotics*, 12(5), 884.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12050884>

- Carolus, H., Pierson, S., Lagrou, K., & Van Dijck, P. (2020). Amphotericin B and Other Polyenes4Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance. *Journal of Fungi*, 6(4), 321. <https://doi.org/10.3390/jof6040321>
- Cavalheiro, M., & Teixeira, M. C. (2018). Candida Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. *Frontiers in Medicine*, 5, 28. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00028>
- CDC. (2024, abril 23). *Data and Statistics on Aspergillosis*. Aspergillosis. <https://www.cdc.gov/aspergillosis/statistics/index.html>
- Chang, C. C., Hall, V., Cooper, C., Grigoriadis, G., Beardsley, J., Sorrell, T. C., Heath, C. H., & Committee, and the A. A. G. S. (2021). Consensus guidelines for the diagnosis and management of cryptococcosis and rare yeast infections in the haematology/oncology setting, 2021. *Internal Medicine Journal*, 51(S7), 1183-1184. <https://doi.org/10.1111/imj.15590>
- Chang, C. C., Harrison, T. S., Bicanic, T. A., Chayakulkeeree, M., Sorrell, T. C., Warris, A., Hagen, F., Spec, A., Oladele, R., Govender, N. P., Chen, S. C., Mody, C. H., Groll, A. H., Chen, Y.-C., Lionakis, M. S., Alanio, A., Castañeda, E., Lizarazo, J., Vidal, J. E., & Perfect, J. R. (2024). Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: An initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(8), e4953e512. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00731-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00731-4)
- Chatelon, J., Cortegiani, A., Hammad, E., Cassir, N., & Leone, M. (2019). Choosing the Right Antifungal Agent in ICU Patients. *Advances in Therapy*, 36(12), 33083-33090. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01115-0>
- Cighir, A., Mare, A. D., Vultur, F., Cighir, T., Pop, S. D., Horvath, K., & Man, A. (2023). *Fusarium spp. in Human Disease: Exploring the Boundaries between*

Commensalism and Pathogenesis. *Life*, 13(7), 1440.

<https://doi.org/10.3390/life13071440>

Cornely, O. A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S. C. A., Dannaoui, E., Hochhegger, B., Hoenigl, M., Jensen, H. E., Lagrou, K., Lewis, R. E., Mellinshoff, S. C., Mer, M., Pana, Z. D., Seidel, D., Sheppard, D. C., Wahba, R., Akova, M., Alanio, A., Al-Hatmi, A. M. S., & Chakrabarti, A. (2019). Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious diseases*, 19(12), e4053e421. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)

Cornely, O. A., Hoenigl, M., Lass-Flörl, C., Chen, S. C. -A., Kontoyiannis, D. P., Morrissey, C. O., Thompson, G. R., & for the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). (2019). Defining breakthrough invasive fungal infection3Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses*, 62(9), 7163729. <https://doi.org/10.1111/myc.12960>

Cornely, O. A., Sprute, R., Bassetti, M., Chen, S. C.-A., Groll, A. H., Kurzai, O., Lass-Flörl, C., Ostrosky-Zeichner, L., Rautemaa-Richardson, R., Revathi, G., Santolaya, M. E., White, P. L., Alastruey-Izquierdo, A., Arendrup, M. C., Baddley, J., Barac, A., Ben-Ami, R., Brink, A. J., Grothe, J. H., & Zhu, L.-P. (2025). Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: An initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *The Lancet*

- Infectious Diseases*, S1473309924007497. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00749-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00749-7)
- Cortés, J. A., Corrales, I. F., Cortés, J. A., & Corrales, I. F. (2018). Invasive Candidiasis: Epidemiology and Risk Factors. Em *Fungal Infection*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81813>
- Cowen, L. E., Sanglard, D., Howard, S. J., Rogers, P. D., & Perlin, D. S. (2015). Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(7), a019752. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019752>
- Czechowicz, P., Nowicka, J., & Gościński, G. (2022). Virulence Factors of *Candida* spp. And Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5895. <https://doi.org/10.3390/ijms23115895>
- Dannaoui, E. (2017). Antifungal resistance in mucorales. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(5), 6173621. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.010>
- Denning, D. W. (2024). *Global incidence and mortality of severe fungal disease*.
- Dimopoulos, G., Almyroudi, M.-P., Myrianthefs, P., & Rello, J. (2021). COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). *Journal of Intensive Medicine*, 1(2), 71380. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.07.001>
- Dixon, S., McKeen, E., Tabberer, M., & Paisley, S. (2004). Economic Evaluations of Treatments for Systemic Fungal Infections: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*, 22(7), 4213433. <https://doi.org/10.2165/00019053-200422070-00002>

- Earle, K., Valero, C., Conn, D. P., Vere, G., Cook, P. C., Bromley, M. J., Bowyer, P., & Gago, S. (2023). Pathogenicity and virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Virulence*, 14(1), 2172264. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2172264>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2024). *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2022-2023*. Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2900/88011>
- Fang, W., Wu, J., Cheng, M., Zhu, X., Du, M., Chen, C., Liao, W., Zhi, K., & Pan, W. (2023). Diagnosis of invasive fungal infections: Challenges and recent developments. *Journal of Biomedical Science*, 30(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00926-2>
- Fernandes, R., Sabino, R., Cunha, C., Cornely, O. A., Carvalho, A., Salmanton-García, J., PT Group for IFI Management Capacity, Batista, J., Carvalho, D., Coutinho, A., Cunha, F., Gonçalves, A., Gouveia, C., Guerra Maio, A., Machado E Costa, A., Pinheiro, D., Póvoa, P., Ramalheira, E., Santos, V., & Videira, Z. (2024). Multicentric Study on the Clinical Mycology Capacity and Access to Antifungal Treatment in Portugal. *Mycopathologia*, 189(1), 15. <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00830-9>
- Fung, M., Kim, J., Marty, F. M., Schwarzinger, M., & Koo, S. (2015). Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia. *PLOS ONE*, 10(11), e0140930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140930>
- Gangneux, J.-P., El Cheikh, J., Herbrecht, R., Yakoub-Agha, I., Quiniou, J.-B., Caillot, D., & Michallet, M. (2018). Systemic Antifungal Prophylaxis in Patients Hospitalized in Hematology Units in France: The AFHEM Cross-Sectional

- Observational Study. *Infectious Diseases and Therapy*, 7(3), 3093325.  
<https://doi.org/10.1007/s40121-018-0203-4>
- Gebretekle, G. B., Fentie, A. M., Gebremariam, G. T., Ali, E. E., Erku, D. A., Alemayehu, T., Abebe, W., & Sander, B. (2022). Cost-utility analysis of caspofungin and fluconazole for primary treatment of invasive candidiasis and candidemia in Ethiopia. *BMC Health Services Research*, 22(1), 1302.  
<https://doi.org/10.1186/s12913-022-08662-3>
- Gushiken, A. C., Saharia, K. K., & Baddley, J. W. (2021). Cryptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2), 4933514.  
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.012>
- Han, G., Xu, Q., Lv, Q., Li, X., & Shi, X. (2023). Pharmacoeconomic evaluation of isavuconazole, posaconazole, and voriconazole for the treatment of invasive mold diseases in hematological patients: Initial therapy prior to pathogen differential diagnosis in China. *Frontiers in Public Health*, 11, 1292162.  
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1292162>
- Hart, E., Nguyen, M., Allen, M., Clark, C. M., & Jacobs, D. M. (2019). A systematic review of the impact of antifungal stewardship interventions in the United States. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12941-019-0323-z>
- Hassan, M. I. A., & Voigt, K. (2019). Pathogenicity patterns of mucormycosis: Epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Medical Mycology*, 57(Supplement\_2), S2453S256.  
<https://doi.org/10.1093/mmy/myz011>
- Healey, K. R., Zhao, Y., Perez, W. B., Lockhart, S. R., Sobel, J. D., Farmakiotis, D., Kontoyiannis, D. P., Sanglard, D., Taj-Aldeen, S. J., Alexander, B. D., Jimenez-

- Ortigosa, C., Shor, E., & Perlin, D. S. (2016). Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen *Candida glabrata* promotes multi-drug resistance. *Nature Communications*, 7, 11128. <https://doi.org/10.1038/ncomms11128>
- Hoenigl, M., Salmanton-García, J., Walsh, T. J., Nucci, M., Neoh, C. F., Jenks, J. D., Lackner, M., Sprute, R., Al-Hatmi, A. M. S., Bassetti, M., Carlesse, F., Freiburger, T., Koehler, P., Lehrnbecher, T., Kumar, A., Prattes, J., Richardson, M., Revankar, S., Slavin, M. A., & Cornely, O. A. (2021). Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(8), e2463e257. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30784-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30784-2)
- Hoenigl, M., Sprute, R., Egger, M., Arastehfar, A., Cornely, O. A., Krause, R., Lass-Flörl, C., Prattes, J., Spec, A., Thompson, G. R., Wiederhold, N., & Jenks, J. D. (2021). The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. *Drugs*, 81(15), 170331729. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01611-0>
- Hof, H., & Schrecker, J. (2024). *Fusarium* spp.: Infections and intoxications. *GMS Infectious Diseases*, 12, Doc04. <https://doi.org/10.3205/id000089>
- Inês, M., Palos, C., Almeida, F. A. de, Miguel, L. S., Lourenço, F., & Borges, M. (2020). PDG24 The Cost-Effectiveness of Isavuconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections in Portugal. *Value in Health*, 23, S524. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.707>
- K. Mazu, T., A. Bricker, B., Flores-Rozas, H., & Y. Ablordeppey, S. (2016). The Mechanistic Targets of Antifungal Agents: An Overview. *Mini-Reviews in*

*Medicinal Chemistry*, 16(7), 5553578.

<https://doi.org/10.2174/1389557516666160118112103>

- Kanaujia, R., Singh, S., & Rudramurthy, S. M. (2023). Aspergillosis: An Update on Clinical Spectrum, Diagnostic Schemes, and Management. *Current Fungal Infection Reports*, 17(2), 1443155. <https://doi.org/10.1007/s12281-023-00461-5>
- Kaur, H., Krishnamoorthi, S., Dhaliwal, N., Biswal, M., Singh, S., Muthu, V., Rudramurthy, S. M., Agarwal, R., Ghoshal, S., Singh, S., Malhotra, P., Jain, S., Samujh, R., Ghosh, A., & Chakrabarti, A. (2022). Antifungal prescription practices and consumption in a tertiary care hospital of a developing country. *Mycoses*, 65(10), 9353945. <https://doi.org/10.1111/myc.13514>
- Lamoth, F., Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2020). Role and Interpretation of Antifungal Susceptibility Testing for the Management of Invasive Fungal Infections. *Journal of Fungi*, 7(1), 17. <https://doi.org/10.3390/jof7010017>
- Lass-Flörl, C., Kanj, S., Govender, N., Thompson, G., Zeichner, L., & Govrins, M. (2024). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 10. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00503-3>
- Lass-Flörl, C., & Steixner, S. (2023). The changing epidemiology of fungal infections. *Molecular Aspects of Medicine*, 94, 101215. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101215>
- Ledoux, M.-P., Guffroy, B., Nivoix, Y., Simand, C., & Herbrecht, R. (2020). Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 41(01), 0803098. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401990>
- Logan, C., Hemsley, C., Fife, A., Edgeworth, J., Mazzella, A., Wade, P., Goodman, A., Hopkins, P., Wyncoll, D., Ball, J., Planche, T., Schelenz, S., & Bicanic, T. (2022). A multisite evaluation of antifungal use in critical care: Implications for

antifungal stewardship. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 4(3), dlac055.

<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac055>

Maertens, J., Lodewyck, T., Donnelly, J. P., Chantepie, S., Robin, C., Blijlevens, N., Turlure, P., Selleslag, D., Baron, F., Aoun, M., Heinz, W. J., Bertz, H., Ráčil, Z., Vandercam, B., Drgona, L., Coiteux, V., Llorente, C. C., Schaefer-Prokop, C., Paesmans, M., & Cordonnier, C. (2022). Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 76(4), 6743682.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciac623>

Maertens, J., Pagano, L., Azoulay, E., & Warris, A. (2022). Liposomal amphotericin B4the present. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(Supplement\_2), ii113ii20. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac352>

Mayer, F. L., Wilson, D., & Hube, B. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2), 1193128. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>

Maziarz, E. K., & Perfect, J. R. (2016). Cryptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(1), 1793206. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>

McCarthy, M. W., Katragkou, A., Iosifidis, E., Roilides, E., & Walsh, T. J. (2018). Recent Advances in the Treatment of Scedosporiosis and Fusariosis. *Journal of Fungi*, 4(2), 73. <https://doi.org/10.3390/jof4020073>

Mercier, T., & Maertens, J. (2017). Clinical considerations in the early treatment of invasive mould infections and disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(suppl\_1), i293i38. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx031>

- Morio, F., Jensen, R. H., Le Pape, P., & Arendrup, M. C. (2017). Molecular basis of antifungal drug resistance in yeasts. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(5), 5993606. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.05.012>
- Nett, J. E., & Andes, D. R. (2016). Antifungal Agents. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(1), 51383. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.012>
- Nucci, M., & Anaissie, E. (2023). Invasive fusariosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 36(4), e00159-22. <https://doi.org/10.1128/cmr.00159-22>
- Nucci, M., Carlesse, F., Cappellano, P., Varon, A. G., Seber, A., Garnica, M., Nouér, S. A., & Colombo, A. L. (2014). Earlier Diagnosis of Invasive Fusariosis with Aspergillus Serum Galactomannan Testing. *PLoS ONE*, 9(1), e87784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087784>
- Nucci, M., Marr, K. A., Vehreschild, M. J. G. T., De Souza, C. A., Velasco, E., Cappellano, P., Carlesse, F., Queiroz-Telles, F., Sheppard, D. C., Kindo, A., Cesaro, S., Hamerschlak, N., Solza, C., Heinz, W. J., Schaller, M., Atalla, A., Arikan-Akdagli, S., Bertz, H., Galvão Castro, C., & Anaissie, E. (2014). Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(6), 5803585. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12409>
- Ou, H.-T., Lee, T.-Y., Chen, Y.-C., & Charbonneau, C. (2017). Pharmacoeconomic analysis of antifungal therapy for primary treatment of invasive candidiasis caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 481. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2573-8>
- Pagano, L., Cornely, O. A., Busca, A., Caira, M., Cesaro, S., Gasbarrino, C., Girmenia, C., Heinz, W. J., Herbrecht, R., Lass-Flörl, C., Nosari, A., Potenza, L., Racil, Z., Rickerts, V., Sheppard, D. C., Simon, A., Ullmann, A. J., Valentini, C. G.,

- Vehreschild, J. J., & Vehreschild, M. J. G. T. (2013). Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: A report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica*, *98*(10), e1273e130. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.083063>
- Pagano, L., Maschmeyer, G., Lamoth, F., Blennow, O., Xhaard, A., Spadea, M., Busca, A., Cordonnier, C., Maertens, J., On behalf of ECIL, Guisado, M. A., Akova, M., Alain, S., Aljurf, M., Averbuch, D., Baccelli, F., Blijlevens, N., Boeckh, M., Calandra, T., & White, L. (2025). Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*, *39*(7), 154731557. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02586-7>
- Perfect, J. R. (2017). The antifungal pipeline: A reality check. *Nature reviews. Drug discovery*, *16*(9), 6033616. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.46>
- Perlin, D. S., Rautemaa-Richardson, R., & Alastruey-Izquierdo, A. (2017a). The global problem of antifungal resistance: Prevalence, mechanisms, and management. *The Lancet Infectious Diseases*, *17*(12), e3833e392. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
- Perlin, D. S., Rautemaa-Richardson, R., & Alastruey-Izquierdo, A. (2017b). The global problem of antifungal resistance: Prevalence, mechanisms, and management. *The Lancet Infectious Diseases*, *17*(12), e3833e392. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30316-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30316-x)
- Perrone, G., & Gallo, A. (2017). *Aspergillus Species and Their Associated Mycotoxins*. Em A. Moretti & A. Susca (Eds.), *Mycotoxigenic Fungi* (Vol. 1542, pp. 33349). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6707-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6707-0_3)

- Petrikkos, G., & Tsioutis, C. (2018). Recent Advances in the Pathogenesis of Mucormycoses. *Clinical Therapeutics*, 40(6), 8943902.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.03.009>
- Pham, H. T., Castelino, R. L., Kiser, T. H., Truong-Nguyen, K.-H., & Tran, M.-H. (2025). Empirical versus pre-emptive antifungal therapies for invasive fungal infections in critically ill patients. *BMC Infectious Diseases*, 25(1), 395.  
<https://doi.org/10.1186/s12879-025-10816-7>
- Pharmacology of amphotericin B - UpToDate*. (2025).  
[https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b/print?search=pharmacology%20of%20amphotericin%20b&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b/print?search=pharmacology%20of%20amphotericin%20b&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
- Pharmacology of azoles—UpToDate*. (2025).  
[https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles/print?search=pharmacology%20of%20azoles&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles/print?search=pharmacology%20of%20azoles&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
- Pharmacology of echinocandins and other glucan synthesis inhibitors—UpToDate*. (2023). [https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-echinocandins-and-other-glucan-synthesis-inhibitors/print?search=pharmacology%20of%20echinocandines&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E62&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-echinocandins-and-other-glucan-synthesis-inhibitors/print?search=pharmacology%20of%20echinocandines&source=search_result&selectedTitle=2%7E62&usage_type=default&display_rank=1)
- Pilmis, B., Jullien, V., Sobel, J., Lecuit, M., Lortholary, O., & Charlier, C. (2015). Antifungal drugs during pregnancy: An updated review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(1), 14322. <https://doi.org/10.1093/jac/dku355>
- Pitarch, A., Nombela, C., & Gil, C. (2018). Diagnosis of Invasive Candidiasis: From Gold Standard Methods to Promising Leading-edge Technologies. *Current*

*Topics in Medicinal Chemistry*, 18(16), 137531392.

<https://doi.org/10.2174/1568026618666181025093146>

- Prakash, H., Ghosh, A. K., Rudramurthy, S. M., Singh, P., Xess, I., Savio, J., Pamidimukkala, U., Jillwin, J., Varma, S., Das, A., Panda, N. K., Singh, S., Bal, A., & Chakrabarti, A. (2019). A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical Mycology*, 57(4), 3953402. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy060>
- Raksha, Singh, G., & Urhekar, A. D. (2017). Virulence Factors Detection in *Aspergillus* Isolates from Clinical and Environmental Samples. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 11(7), DC133DC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24055.10211>
- Rudramurthy, S. M., Paul, R. A., Chakrabarti, A., Mouton, J. W., & Meis, J. F. (2019). Invasive Aspergillosis by *Aspergillus flavus*: Epidemiology, Diagnosis, Antifungal Resistance, and Management. *Journal of Fungi*, 5(3), 55. <https://doi.org/10.3390/jof5030055>
- Seagle, E. E., Williams, S. L., & Chiller, T. M. (2021). Recent Trends in the Epidemiology of Fungal Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2), 2373260. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.001>
- Setianingrum, F., Rautemaa-Richardson, R., & Denning, D. W. (2019). Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. *Medical Mycology*, 57(2), 1333150. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy086>
- Silva, S., Rodrigues, C., Araújo, D., Rodrigues, M., & Henriques, M. (2017). *Candida* Species Biofilms' Antifungal Resistance. *Journal of Fungi*, 3(1), 8. <https://doi.org/10.3390/jof3010008>

- Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N., Ibrahim, A., Roilides, E., & Petrikos, G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Medical Mycology*, 56(suppl\_1), S933S101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
- Souza, C. M. D., Bezerra, B. T., Mellon, D. A., & De Oliveira, H. C. (2025). The evolution of antifungal therapy: Traditional agents, current challenges and future perspectives. *Current Research in Microbial Sciences*, 8, 100341. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2025.100341>
- Sprute, R., Nacov, J. A., Neofytos, D., Oliverio, M., Prattes, J., Reinhold, I., Cornely, O. A., & Stemler, J. (2023). Antifungal prophylaxis and pre-emptive therapy: When and how? *Molecular Aspects of Medicine*, 92, 101190. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101190>
- Steinbrink, J. M., & Miceli, M. H. (2021). Mucormycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2), 4353452. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.009>
- Stockmann, C., Constance, J. E., Roberts, J. K., Olson, J., Doby, E. H., Ampofo, K., Stiers, J., Spigarelli, M. G., & Sherwin, C. M. T. (2014). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antifungals in Children and their Clinical Implications. *Clinical pharmacokinetics*, 53(5), 4293454. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0139-0>
- Strickland, A. B., & Shi, M. (2021). Mechanisms of fungal dissemination. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(7), 321933238. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03736-z>
- Taha, M. S., Haddad, M. I., Almomen, A. A., Abdulkader, M. M., & Alhazmi, R. A. (2021). Invasive aspergillosis of the central nervous system in immunocompetent patients in Saudi Arabia: Case series and review of the

- literature. *Neurosciences*, 26(4), 3793384.  
<https://doi.org/10.17712/nsj.2021.4.20210081>
- Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*4The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>
- The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function*. (2017).  
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.funk-0035-2016>
- Ullmann, A. J., Aguado, J. M., Arikan-Akdagli, S., Denning, D. W., Groll, A. H., Lagrou, K., Lass-Flörl, C., Lewis, R. E., Munoz, P., Verweij, P. E., Warris, A., Ader, F., Akova, M., Arendrup, M. C., Barnes, R. A., Beigelman-Aubry, C., Blot, S., Bouza, E., Brüggemann, R. J. M., & Cornely, O. A. (2018). Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: Executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, 24, e13e38.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
- Vianna, C. M. D. M., Mosegui, G. B. G., & Rodrigues, M. P. D. S. (2023). Cost-effectiveness analysis and budgetary impact of anidulafungin treatment for patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis in Brazil. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 65, e9.  
<https://doi.org/10.1590/s1678-9946202365009>
- Walther, G., Wagner, L., & Kurzai, O. (2019). Updates on the Taxonomy of Mucorales with an Emphasis on Clinically Important Taxa. *Journal of Fungi*, 5(4), 106.  
<https://doi.org/10.3390/jof5040106>
- Yapar, N. (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 95. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>

- Zakaria, A., Osman, M., Dabboussi, F., Rafei, R., Mallat, H., Papon, N., Bouchara, J.-P., & Hamze, M. (2020). Recent trends in the epidemiology, diagnosis, treatment, and mechanisms of resistance in clinical *Aspergillus* species: A general review with a special focus on the Middle Eastern and North African region. *Journal of Infection and Public Health*, *13*(1), 1310.  
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.08.007>
- Zaragoza, O. (2019). Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. *Virulence*, *10*(1), 4903501. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1614383>
- Zaragoza, R., Pemán, J., Salavert, M., Viudes, Á., Solé, A., Jarque, I., Monte, E., Romá, E., & Cantón, E. (2008). Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *4*(6), 126131280. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3994>