



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

MARIA GABRIELA ARAÚJO MENDES

**SUSCEPTIBILIDADE *in vitro* DE AGENTES DA CROMOBLASTOMICOSE À
SINVASTATINA E À PRAVASTATINA ISOLADAS E EM COMBINAÇÃO COM
ANTIFÚNGICOS**

PARNAÍBA – PI
AGOSTO – 2019

MARIA GABRIELA ARAÚJO MENDES

**SUSCEPTIBILIDADE *in vitro* DE AGENTES DA CROMOBLASTOMICOSE À
SINVASTATINA E À PRAVASTATINA ISOLADAS E EM COMBINAÇÃO COM
ANTIFÚNGICOS**

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Área de concentração: Marcadores epidemiológicos em saúde

Orientador: Profa. Dra. Tatiane Caroline Daboit

PARNAÍBA – PI
AGOSTO – 2019

MARIA GABRIELA ARAÚJO MENDES

**SUSCEPTIBILIDADE *in vitro* DE AGENTES DA CROMOBLASTOMICOSE À
SINVASTATINA E À PRAVASTATINA ISOLADAS E EM COMBINAÇÃO COM
ANTIFÚNGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

APROVADA EM ___/___/___

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Tatiane Caroline Daboit
Universidade Federal do Piauí
(Orientadora)

Dra. Anna Carolina Toledo da Cunha Pereira
Universidade Federal do Piauí

Dra. Franciele Basso Fernandes Silva
Universidade Federal do Piauí

PARNAÍBA – PI
AGOSTO – 2019

Dedico este trabalho à Deus pelo dom da vida e oportunidades concedidas,
bem como aos meus pais pelo apoio e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus o qual é o nosso refúgio e fortaleza, socorro bem presente nas tribulações. Aos meus pais, José Peixoto e Maria do Livramento por acreditarem em mim e me darem todo apoio e amor incondicional. Vocês são minha fortaleza, por isso a VITÓRIA é unicamente de vocês! Aos meus irmãos, Francisco Benedito e Raimundo Neto por todo companheirismo e irmandade de sempre. À minha vizinha Maria Carvalho (*In memoriam*), à tia Tereza Elisa e à minha prima Jane Araújo pelo apoio e oração.

À minha orientadora Profa. Dra. Tatiane Caroline Daboit cujos ensinamentos encontram-se em cada linha deste trabalho. Você foi um pilar indispensável para o desenvolvimento desse projeto. Obrigada pelo apoio, disponibilidade, conhecimento e amizade. Você é um exemplo de profissional e orientadora que almejo seguir!

Aos membros do lindo Grupo de Estudos Avançados em Micologia Médica (GEAMICOL), Universidade Federal do Piauí. Em especial aos meus pupilos Renata Nolêto e José João Dias Neto que me ajudaram no desenvolvimento do projeto e na rotina laboratorial. Vocês são feras, vão longe! À minha amiga Andressa Carvalho que me recebeu de braços abertos no grupo, auxiliando e ajudando nos experimentos. À minha dupla, amiga e parceira Káritta Raquel que me acompanha desde a graduação. Fico orgulhosa em saber o quanto amadurecemos juntas. Tenho grande apreço e gratidão por nossa amizade, saiba que tua conquista sempre será festejada como se fosse minha!

Ao Mayck Barbosa, meu companheiro da graduação e mestrado, por toda palavra de conforto e apoio durante as adversidades da pós-graduação. Aos meus amigos e irmãos de alma Jonathan Oliveira e Bárbara Brito que sempre torceram pelo meu sucesso, dando palavras de incentivo. Pessoas estas que me acolheram em Parnaíba e estiveram presentes dando conselhos e abraços em momentos difíceis. Obrigada por todo companheirismo, brincadeira e cumplicidade. Vocês foram fundamentais! Às minhas amigas e companheiras de apartamento Neilma Oliveira e Vanessa Rodrigues por toda paciência e companheirismo durante essa trajetória.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI), pela concessão da verba para financiamento desse projeto, à UFPI e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas pela oportunidade de aprendizado.

“Aquele que habita no abrigo do Altíssimo e descansa à sombra do Todo-poderoso pode dizer ao Senhor: “Tu és o meu refúgio e a minha fortaleza, o meu Deus, em quem confio”. (Salmos 91:1-2)

RESUMO

A cromoblastomicose é uma infecção subcutânea, granulomatosa e crônica causada pela inoculação traumática de fungos da família Herpotrichiellaceae. A terapia para essa micose é limitada. Nesse sentido, o reposicionamento de fármacos presentes no mercado pode ser uma alternativa. As estatinas são uma classe de moléculas que atuam na redução dos níveis séricos de colesterol por meio da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase, a qual está envolvida na biossíntese de esteróis, tais como colesterol e o ergosterol. Este último é considerado um dos principais componentes da membrana celular fúngica. Tendo em vista o mecanismo de ação das estatinas, espera-se que esses fármacos possuam atividade antifúngica. Desse modo, o presente estudo objetivou avaliar a atividade antifúngica *in vitro* da sinvastatina e da pravastatina isoladas e em combinação com quatro antifúngicos (itraconazol, posaconazol, terbinafina e anfotericina B) frente a agentes da cromoblastomicose. O ensaio de susceptibilidade fúngica foi realizado de acordo com o documento M38-A2 do *Clinical and Laboratory Standards Institute*. O perfil de interação entre as estatinas e os antifúngicos foi avaliado pelo método de tabuleiro de xadrez. A interação existente entre os fármacos foi obtida pelo cálculo do Índice Fracionário de Concentração Inibitória (IFCI). Para análise das alterações morfológicas de *Fonsecaea pedrosoi* ATCC 46428, causadas pela combinação que apresentou menores valores de IFCI, foram obtidas imagens por microscopia de força atômica. A sinvastatina e a pravastatina não inibiram os fungos (n=19) nas faixas de concentrações testadas (CIM > 256 µg/mL). No entanto, as combinações de itraconazol/sinvastatina e de posaconazol/sinvastatina foram sinérgicas contra os isolados investigados (IFCI = 0,24 – 0,5). Quanto à pravastatina, o melhor resultado foi alcançado ao combiná-la com o posaconazol, em que houve sinergismo para oito dos 19 isolados. As demais combinações foram sinérgicas para apenas algumas amostras fúngicas. Não houve antagonismo dentre as associações avaliadas para ambas as estatinas. Ao analisar as imagens microscópicas da associação de itraconazol/sinvastatina, foi possível observar a ruptura da membrana da célula fúngica e o extravasamento do conteúdo intracelular, quando comparada aos controles. Com base nos resultados, pode-se constatar que a pravastatina em conjunto com os antifúngicos apresentou resultados variáveis contra os isolados testados. Porém, a sinvastatina em combinação com os triazólicos apresentou um perfil sinérgico, sendo estas associações promissoras no tratamento da cromoblastomicose

Palavras-chave: Inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase; Triazólicos; *Fonsecaea pedrosoi*.

ABSTRACT

Chromoblastomycosis is a subcutaneous, granulomatous and chronic infection caused by a traumatic implantation of fungi of the family Herpotrichiellaceae. There is no therapy of choice for this mycosis. Thus, the relocation of the commercially available drugs may be an alternative. Statins are a class of molecules that reduces the serum cholesterol levels by inhibiting the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, which is involved in the biosynthesis of sterols, such as cholesterol and ergosterol. The latter is considered one of the main components of fungal cell membrane. Considering the mechanism of action of statins, it is expected that these drugs have antifungal activity. Thus, this work aimed to evaluate the *in vitro* susceptibility of chromoblastomycosis agents to simvastatin and pravastatin alone and in combination with four antifungals (itraconazole, posaconazole, terbinafine and amphotericin B). The susceptibility assessment was carried out according to *Clinical and Laboratory Standards Institute*-protocol M38-A2. The interaction between simvastatin and the antifungal agents was evaluated through chessboard technique. This interaction was determined by calculating the Fractional Inhibitory Concentration Index (FICI). For the analysis of morphological changes against *Fonsecaea pedrosoi* ATCC 46428, caused by the combination that presented lower FICI values, images were obtained by atomic force microscopy. Simvastatin and pravastatin could not inhibit any of the strains (n=19), even when the higher concentration was tested (MIC > 256 µg/mL). However, the combinations itraconazole-simvastatin and posaconazole-simvastatin demonstrate synergism against all of the investigated isolates (FICI = 0.24 – 0.5). Regarding pravastatin, the best result was achieved by combining it with posaconazole, in which there was synergism for eight of the nineteen isolates. The other combinations were synergistic for only some of the fungal isolates. Antagonism was not observed. By analyzing the microscopic images of the itraconazole/simvastatin association, it was possible to observe the rupture of the fungal cell membrane and extravasation of the intracellular fluid, when compared to the controls. In accordance with the results, it can be observed that pravastatin combined with antifungals showed variable results against the isolates tested. Therefore, simvastatin in combination with triazole antifungals presented a synergistic profile, being these associations promising in the treatment of chromoblastomycosis.

Keywords: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors; *Fonsecaea pedrosoi*; Triazoles.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1. Distinção morfológica dos principais gêneros da família Herpotrichiellacea.

Figura 2. Distribuição mundial dos agentes da CMB baseada no número de casos relatados.

Figura 3. Tipos de lesões da cromoblastomicose.

Figura 4. Classificação da cromoblastomicose de acordo com o grau de severidade.

Figura 5. Diagnóstico laboratorial da cromoblastomicose.

Figura 6. Estrutura química das estatinas.

Figura 7. Biossíntese do colesterol e ergosterol.

CAPÍTULO II

Figura 1. Imagens de microscopia de força atômica de *Fonsecaea pedrosoi* ATCC 46428 tratado com a sinvastatina e o itraconazol isolados e em combinação.

Figura 2. Valores da rugosidade média das células de *Fonsecaea pedrosoi* ATCC 46428 quando tratadas com a sinvastatina e com o itraconazol.

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1. Classificação clínica dos tipos de lesões da cromoblastomicose.

Tabela 2. Grau de gravidade das lesões da cromoblastomicose.

CAPÍTULO II

Tabela 1. Atividade *in vitro* da combinação antifúngica da sinvastatina (SINVA) com itraconazol (ITRA) contra agentes da cromoblastomicose.

Tabela 2. Atividade *in vitro* da combinação antifúngica da sinvastatina (SINVA) com posaconazol (POSA) contra agentes da cromoblastomicose.

Tabela 3. Atividade *in vitro* da combinação antifúngica da sinvastatina (SINVA) com terbinafina (TERB) contra agentes da cromoblastomicose.

Tabela 4. Atividade *in vitro* da combinação antifúngica da sinvastatina (SINVA) com anfotericina B (AmB) contra agentes da cromoblastomicose.

CAPÍTULO III

Tabela 1: Atividade *in vitro* da combinação antifúngica da pravastatina (PRAVA) com posaconazol (POSA) contra agentes da cromoblastomicose.

Tabela 2: Atividade *in vitro* da combinação antifúngica da pravastatina (PRAVA) com terbinafina (TERB) contra agentes da cromoblastomicose.

Tabela 3: Atividade *in vitro* da combinação antifúngica da pravastatina (PRAVA) com itraconazol (ITRA) contra agentes da cromoblastomicose.

Tabela 4: Atividade *in vitro* da combinação antifúngica da pravastatina (PRAVA) com anfotericina B (AMB) contra agentes da cromoblastomicose.

LISTA DE ABREVIACÕES

AmB	Anfotericina B
CBM	Cromoblastomicose
CIM	Concentrao Inibitória Mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DMAPP	Dimetilalil difosfato
DMSO	Dimetilsulfóxido
FPP	Farnesil difosfato
GPP	Geranil difosfato
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA
IFCI	ndice Fracionário da Concentrao Inibitória
IPP	Isopentenil difosfato
ITRA	Itraconazol
MFA	Microscopia de Força Atmica
MOPS	cido 3-(N-morfolino)propanosulfnico
POSA	Posaconazol
PRAVA	Pravastatina
SINVA	Sinvastatina
TERB	Terbinafina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	CAPITULO I - REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	Cromoblastomicose	18
2.1.1	Agentes etiológicos.....	19
2.1.2	Epidemiologia	20
2.1.3	Manifestações clínicas.....	22
2.1.4	Diagnóstico.....	25
2.1.5	Tratamento	26
2.1.5.1	Antifúngicos.....	27
2.2	Estatinas.....	29
2.2.1	Sinvastatina e pravastatina.....	31
2.2.2	Biossíntese de esteróis e mecanismo de ação das estatinas.....	32
2.2.3	Atividade antifúngica.....	35
3	OBJETIVOS	46
3.1	Objetivo Geral.....	46
3.2	Objetivos Específicos	46
4	CAPÍTULO II - SUSCEPTIBILIDADE <i>in vitro</i> DE AGENTES DA CROMOBLASTOMICOSE À SINVASTATINA ISOLADA E EM COMBINAÇÃO COM ANTIFÚNGICOS CONVENCIONAIS.	48
4.1	Introdução.....	49
4.2	Materiais e métodos	50
4.2.1	Microrganismos	50
4.2.2	Ensaio de susceptibilidade <i>in vitro</i>	51
4.2.3	Avaliação <i>in vitro</i> da interação da sinvastatina com os antifúngicos	52
4.2.4	Análise das alterações morfológicas por Microscopia de força atômica.....	52
4.3	Resultados.....	53
4.3.1	Ensaio de susceptibilidade <i>in vitro</i>	53
4.3.2	Avaliação <i>in vitro</i> da interação da sinvastatina com os antifúngicos	53
4.3.3	Análise das alterações morfológicas	59
4.4	Discussão	61
4.5	Conclusão.....	65
	REFERÊNCIAS.....	66

5	CAPÍTULO III - ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA PRAVASTATINA ISOLADA E EM COMBINAÇÃO COM ANTIFÚNGICOS CONTRA AGENTES DA CROMOBLASTOMICOSE	74
5.1	Introdução.....	75
5.2	Materiais e métodos	77
5.2.1.	Microorganismos	77
5.2.2.	Ensaio de susceptibilidade <i>in vitro</i>	77
5.2.3.	Avaliação <i>in vitro</i> da interação da sinvastatina com os antifúngicos	78
5.3	Resultados.....	78
5.3.1.	Ensaio de susceptibilidade <i>in vitro</i>	78
5.3.2.	Avaliação <i>in vitro</i> da interação da sinvastatina com os antifúngicos	79
5.4	Discussão	84
5.5	Conclusão.....	87
	REFERÊNCIAS.....	88
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	94
	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO	95

1 INTRODUÇÃO

A cromoblastomicose (CBM) é uma das infecções subcutâneas fúngicas de maior prevalência, acometendo principalmente indivíduos que vivem em zonas tropicais e subtropicais (QUEIROZ-TELLES et al., 2017). Está fortemente associada às atividades agrícolas, o que destaca a natureza ocupacional da mesma, sendo causada pela implantação transcutânea de propágulos de espécies de fungos filamentosos melanizados (VICENTE et al., 2012). Os agentes etiológicos associados à CBM são pertencentes à família Herpotrichiellaceae, os quais são agrupados principalmente em cinco gêneros: *Fonsecaea*, *Cladophialophora*, *Phialophora*, *Rhinocladiella* e *Exophiala* (QUEIROZ-TELLES et al., 2011; DABOIT, 2013; PORTO, 2016). São encontrados normalmente em detritos de plantas, espinhos e córtex de madeira (QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

Clinicamente, a CBM apresenta aspecto polimórfico, podendo ocorrer o desenvolvimento de verrucose, placas escamosas, bem como de manchas atróficas e de lesões ulcerativas. A partir de exame micológico direto ou cortes histológicos, observa-se a presença de estruturas arredondadas de coloração marrom, denominadas de células muriformes (BRAJTBURG et al., 1990; DABOIT, 2013). O diagnóstico e a escolha do tratamento se baseia na suspeita clínica e epidemiológica, adicionado à demonstração microbiológica do agente no tecido (QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2012).

Com relação aos fármacos antifúngicos, ainda hoje poucas opções estão disponíveis. Dentre os utilizados no tratamento dessa doença, destaca-se o itraconazol (ITRA), o posaconazol (POSA) e a terbinafina (TERB). Eventualmente, a anfotericina B (AMB) é empregada, mas com taxas de cura variáveis e associada a brandos efeitos adversos (QUEIROZ-TELLES et al., 2009; DABOIT et al., 2014). A terapia com estes agentes consiste em extensos períodos com doses elevadas e escassas taxas de cura (MARTINEZ; TOVAR, 2007; DABOIT, 2013). A CBM é uma infecção de difícil tratamento devido ao extenso período entre a inoculação do agente etiológico até o diagnóstico correto. Devido à cronicidade da doença, os clínicos optam pelo uso de combinação de medicamentos antifúngicos sistêmicos, associados ou não a métodos físicos (QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2012; QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

Mesmo diante da terapêutica problemática da CBM, poucos antifúngicos estão sendo desenvolvidos por empresas farmacêuticas (QUEIROZ-TELLES, 2015; LIMA et al., 2019). Tal fato pode ser explicado pelo processo demorado e oneroso para o desenvolvimento de novos fármacos, bem como por uma legislação rigorosa aplicada (TALBOT et al., 2006; YOUNIS; THEURETZBACHER, 2009; THANGAMANI; SELEEM, 2015). Nesse contexto, pesquisas são voltadas para os efeitos pleiotrópicos de fármacos presentes no mercado, de modo a minimizar os seus custos e o preço final dos medicamentos. Desse modo, ressalta-se a prospecção da atividade antifúngica de fármacos que não possuem tal indicação primária, dentre eles pode-se enfatizar a classe das estatinas (STYLIANOU et al., 2014).

As estatinas são agentes terapêuticos utilizados na diminuição dos altos níveis séricos de colesterol. Estudos afirmam que essa classe possui também efeitos antiparasitários, antibacterianos, antivirais e antifúngicos (NYILASI et al., 2010; BERGMAN et al., 2011; DINESH; SOUMYA; SINGH, 2015; LANGE et al., 2016). Esta última ação pode ser explicada pelo fato desses fármacos atuarem inibindo competitivamente a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA), enzima que sintetiza o ácido mevalônico, relevante precursor do colesterol em seres humanos e do ergosterol em microrganismos eucarióticos, tais como os fungos (MACREADIE et al., 2006).

A sinvastatina é uma estatina semissintética de primeira escolha utilizada no tratamento da hipercolesterolemia (NAJIB et al., 2003). Este fármaco é administrado na forma de lactonas e quando absorvido, sua forma ácida (metabólito ativo) é rapidamente hidrolisada para realizar a inibição da HMG-CoA redutase (CAMPO; CARVALHO, 2007). A pravastatina é uma estatina natural e hidrofílica usada na forma de hidróxi-ácido livre. Este fármaco possui mecanismo de ação idêntico aos demais da classe, no entanto, devido sua polaridade, o mesmo apresenta limitada ligação a enzima HMG-CoA redutase, o que compromete sua atuação (GOMES, 2008; CAMPO; CARVALHO, 2007). O ergosterol é responsável pela fluidez da membrana fúngica e é o principal alvo dos antifúngicos. Com base no mecanismo de ação das estatinas, propõe-se que estas possam ser uma opção para o tratamento de infecções fúngicas. Apesar das evidências encontradas na literatura da atividade antifúngica das estatinas, não há estudos que determinem a Concentração Mínima Inibitória (CIM) da sinvastatina, bem como suas interações com antifúngicos clássicos frente a agentes da CBM.

O presente trabalho é composto por dois capítulos. O primeiro trata-se de uma revisão da literatura sobre as características gerais da CBM, e das estatinas. O segundo capítulo foi organizado na forma de artigo científico, intitulado: “Suscetibilidade *in vitro* de agentes da cromoblastomicose a sinvastatina isolada e em combinação com antifúngicos convencionais”. Estes foram formatados segundo as normas da ABNT NBR 6023, NBR 6024, NBR 10520 e NBR 14724. Posteriormente, o artigo científico será submetido a periódicos indexados com Qualis/CAPES “B1”.

2 CAPITULO I - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cromoblastomicose

A Cromoblastomicose (CBM) é uma das micoses subcutâneas de maior prevalência, que apresenta desenvolvimento crônico, supurativo e granulomatoso. (BONIFAZ; CARRASCO-GERARD; SAUL, 2001; QUEIROZ-TELLES et al., 2011; QUEIROZ-TELLES, 2015). É causada por fungos filamentosos pertencentes à família Herpotrichiellaceaea (QUEIROZ-TELLES et al., 2009). Esses agentes caracterizam-se pela presença de melanina na parede celular, o que lhes conferem uma coloração variável de verde escuro à marrom e negro. Por esse motivo são conhecidos com fungos demáceos ou negros (NOSANCHUK; CASADEVALL, 2003).

A CBM é uma infecção ocupacional, acometendo principalmente pessoas que desempenham atividades rurais e não utilizam equipamentos de proteção individual quando manuseiam o solo e a vegetação (QUEIROZ-TELLES et al., 2009; XI et al., 2009). No perfil de acometidos também pode estar envolvido fatores hormonais, ocupacionais e genéticos, sendo estes essenciais para o processo de adaptação dos fungos nos tecidos (HERNANDEZ-HERNANDEZ et al., 1995; DABOIT, 2013). A partir de traumas ocorridos durante a labutação, propágulos fúngicos presentes no solo e vegetação adentram o tecido, desenvolvendo, assim, a infecção (RIBEIRO et al., 2006; PORTO, 2016).

Com relação ao histórico da CBM, o primeiro caso no Brasil é datado de 1911, o qual foi estudado pelos pesquisadores Pedroso e Gomes. Em 1914, o médico alemão Max Rudolph relatou seis casos de dermatite verrucosa também no Brasil. No entanto, não mencionou a presença de células escleróticas no exame micológico direto. No ano seguinte, realizou-se o isolamento de fungos melanizados por Lane e Medlar nos Estados Unidos (QUEIROZ-TELLES et al., 2009). No século passado, no início da década de 20, a dermatite verrucosa foi definida como uma infecção causada por fungos pigmentados, sendo nomeada “cromoblastomicose”. Essa denominação foi considerada adequada por McGinnis em 1983, no intuito de diferenciar a doença das demais causadas por fungos negros (TERRA et al., 1922). Em

1992, essa nomenclatura passou a ser indicada pela *International Society for Human and Animal Mycology* (PORTO, 2016).

2.1.1 Agentes etiológicos

Na última década, chegou-se ao consenso de que uma diversidade de fungos melanizados da família Herpotrichiellaceae causa CBM. No entanto, o número exato de agentes associados a essa doença ainda encontra-se incerto (QUEIROZ-TELLES; SANTOS et al., 2017). De acordo com a proposta taxonômica, os principais fungos podem ser agrupados nos seguintes gêneros: *Fonsecaea*, *Cladophialophora*, *Phialophora*, *Rhinocladiella* e *Exophiala* (QUEIROZ-TELLES et al., 2011). Os gêneros mencionados pertencem ao filo Ascomycota, ordem Chaetothyriales e à família Herpotrichiellaceae, os quais apresentam aspecto micelar na vida saprobiótica e corpúsculos muriformes na vida parasitária (QUEIROZ-TELLES et al., 2009).

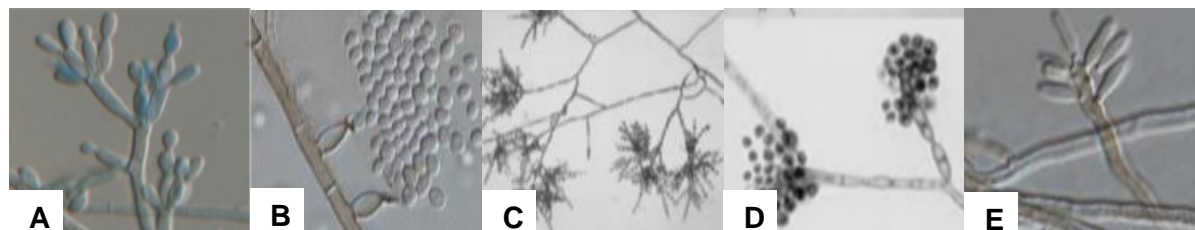
O gênero *Fonsecaea* spp. é considerado o mais encontrado em casos de CBM, o qual tem como principais habitats a madeira, o solo e as plantas das áreas tropicais, onde o clima é quente e úmido, especialmente na América do Sul (HOOG et al., 2007; QUEIROZ-TELLES et al., 2009). Esse gênero possui três espécies com potencial patogênico: *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea monophora* e *Fonsecaea nubica* (SILVA; DE SOUZA; ROZENTAL, 1998; CARRASCO-GERARD; SAUL, 2001; BONIFAZ; HOOG et al., 2007; QUEIROZ-TELLES et al., 2011). Novas espécies estão sendo descritas como patógenos, tais como *Fonsecaea multimorphosa* e a *Fonsecaea brasiliensis*, isoladas do gato e do caranguejo, respectivamente (NAJAFZADEH et al., 2009; VICENTE et al., 2012).

Espécies do gênero *Cladophialophora* são encontradas, principalmente, em detritos de plantas e espinhos, sendo associadas a climas quentes e secos (HOOG et al., 2007; BADALI et al., 2008). Existem outros agentes que foram isolados com menor frequência de pacientes que possuíam células muriformes nos tecidos. Podemos citar: *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala dermatitidis*, *Exophiala spinifera*, *Rhytidhysterion rufulum* (QUEIROZ-TELLES et al., 2003; CHOWDHARY et al., 2008; QUEIROZ-TELLES et al., 2009).

A identificação dos gêneros se baseia na análise de micromorfologia de cinco tipos de condíóforos (Figura 1), assim como na sequência molecular dos gêneros

específicos (HOOG et al., 2004), enquanto que para a identificação de espécies do mesmo gênero é necessário o sequenciamento de genes (QUEIROZ-TELLES et al., 2017). Esta última técnica é utilizada para fins epidemiológicos, sendo que a identificação da micromorfologia é o suficiente para direcionar a terapêutica (QUEIROZ-TELLES et al., 2011; DABOIT, 2013).

Figura 1. Distinção morfológica dos gêneros da família Herpotrichiellaceae.



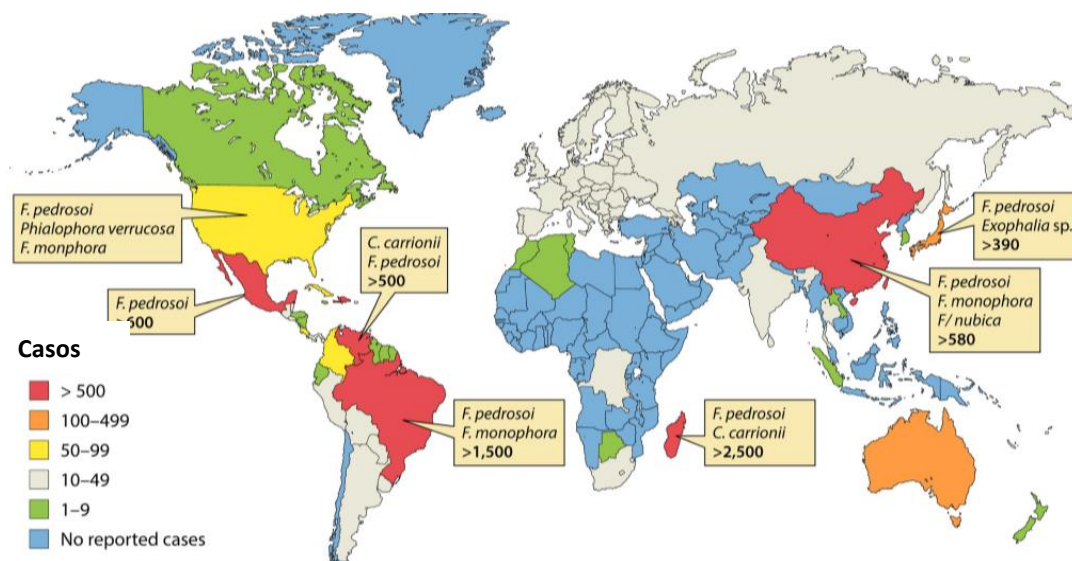
Legenda: *Fonsecaea* spp. (A) - Estruturas fúngicas agrupados em denticulos e dispostos em cadeias curtas; *Phialophora* spp. (B)- Estruturas em forma de jarros (fiáides vasiformes) dispostas ao longo das hifas que originam os conídios; *Cladophialophora* spp. (C) - Estruturas fúngicas (conidióforos) que formam cadeias longas e secas de conídios; *Exophiala* spp. (D) - as células que produzem conídios são anelídicas e *Rhinocladiella* spp. (E) - Conídios unicelulares que emergem opostos uns aos outros na ponta do conidióforo. Fonte: QUEIROZ-TELLES et al., 2017.

2.1.2 Epidemiologia

Em geral, os agentes da CBM podem ser encontrados no solo, espinhos e detritos de plantas em decomposição, incluindo a madeira (QUEIROZ-TELLES, 2015). Como não se trata de uma doença de notificação compulsória, os dados epidemiológicos da CMB são oriundos de relatos de casos publicados (DABOIT et al., 2013; QUEIROZ-TELLES, 2017).

A CBM é uma doença de distribuição mundial (Figura 2), encontrada nas Américas, Europa, Ásia, Oceania e África, sendo Madagascar, África do Sul, Brasil e Costa Rica (QUEIROZ-TELLES et al., 2011). Na Europa, há relatos de casos de CBM em vários países, tais como França, Rússia e Finlândia (MALKINA; DARCHENKOVA, 1977). Na Ásia foram descritos mais de quinhentos novos casos, sendo estes distribuídos pela China, Filipinas, Malásia, Índia, Sri Lanka e Japão (XI et al., 2009). O continente Africano em maior parte, não possui casos relatados. Tal fato pode ser explicado pela CBM se tratar de uma doença pouco explorada, assim, raros episódios dessa infecção são notificados. No entanto, casos de CBM foram relatados no Quênia, na Tazânia, no Zaire, na Líbia e no Moçambique (QUEIROZ-TELLES et al., 2011).

Figura 2. Distribuição mundial dos agentes da CMB baseada no número de casos relatados.



Fonte: QUEIROZ-TELLES et al., 2017.

Quando se refere à América do Norte, podem-se citar os Estados Unidos, México e Canadá como os países com maiores números de casos de CBM. Enquanto que na América Central, possuem registros em El Salvador, Panamá e Cuba. Na América do Sul foi relatado casos de CBM em todos os países, sendo o Brasil o país com o maior número de casos (QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

As incidências anuais médias de casos de CBM relatadas no Brasil foram de 6,4/ano (71 casos/11 anos) para o Estado do Paraná (região sul), 5,9/ano (325 casos/55 anos), para o Pará 45 (região norte) 4,3/ano (13 casos/3 anos), para o Maranhão (região nordeste) e 2,6/ano (73 casos/28 anos) para a região Sul (SILVA; DE SOUZA; ROZENTAL, 1998; QUEIROZ-TELLES et al., 2003; QUEIROZ-TELLES et al., 2009). O Estado do Maranhão, que faz fronteira com o Piauí, está também à margem da floresta Amazônica, ocupa o terceiro lugar no que se refere aos registros da doença, acometendo, principalmente, aquelas famílias que se encontram envolvidas com a extração do babaçu (*Orbignya phalerata*) (MARQUES et al., 2008).

Grande parte dos casos ocorre em pessoas com 40 e 50 anos de idade, uma vez que se trata de uma infecção de progressão lenta associada à demorada busca de uma assistência clínica (BRITO; BITTENCOURT, 2018). A CBM apresenta uma relação homem/mulher de 5:1 a 9:1, o qual está associado à atividade agrícola e a fatores hormonais (QUEIROZ-TELLES et al., 2011). Em um estudo casuístico com 325 casos na Amazônia brasileira, a principal faixa etária acometida foi de 41 a 70

anos, 86,1% dos pacientes eram trabalhadores rurais, sendo 93,2% do sexo masculino (SILVA; DE SOUZA; ROZENTAL, 1998). Minotto e seus colaboradores (2001) relatam que no Rio Grande do Sul há um predomínio de acometidos do sexo masculino (4:1), sendo estes agricultores brancos, com idade variando entre 50 a 59 anos. A maioria dos pacientes era residente na região Norte do Estado. Matte e seus colaboradores (1997) associaram essa prevalência aos fatores climáticos, assim como revestimento e composição do solo, sendo estes fatores que propiciam a proliferação fúngica.

2.1.3 Manifestações clínicas

Após propágulos de agentes etiológicos ganharem acesso às barreiras cutâneas, usualmente em áreas do corpo não protegidas, há o desenvolvimento de uma lesão cutânea, restrita ao local de infecção. Essas lesões configuram-se como oligoassintomáticas ou assintomáticas, não interferindo nas atividades diárias do acometido, o que justifica o fato dos pacientes procurarem assistência médica após meses ou até anos (BRITO; BITTENCOURT, 2018). Inicialmente, a CBM manifesta-se como uma lesão cutânea macular solitária e unilateral, evoluindo em seguida para uma pápula elevada, com superfície rosada, que gradativamente aumenta no decorrer de algumas semanas até se tornar escamosa (BONIFAZ; CARRASCO-GERARD; SAUL, 2001; QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2013; QUEIROZ-TELLES et al., 2009). Essa lesão ocorre após um período de incubação incerto, podendo variar de semanas a meses, progredindo lentamente, e por contiguidade (QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

Em casos mais complexos, pode-se ter mais de um tipo de lesão no mesmo indivíduo, podendo espalhar localmente e produzir lesões satélite (BONIFAZ; CARRASCO-GERARD; SAUL, 2001; QUEIROZ-TELLES, 2009; QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2013). Dificilmente o acometido procura o clínico nesse quadro, fazendo com que essas lesões progridam e assumam várias formas clínicas com diferentes graus de severidade (QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2012; QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

De acordo com Carrión (1950), a CBM possui uma variedade de aspectos clínicos, podendo classificá-los em cinco diferentes formas, de acordo com as características de suas lesões: nodular, tumoral, verrucosa, placa e cicatricial (Tabela

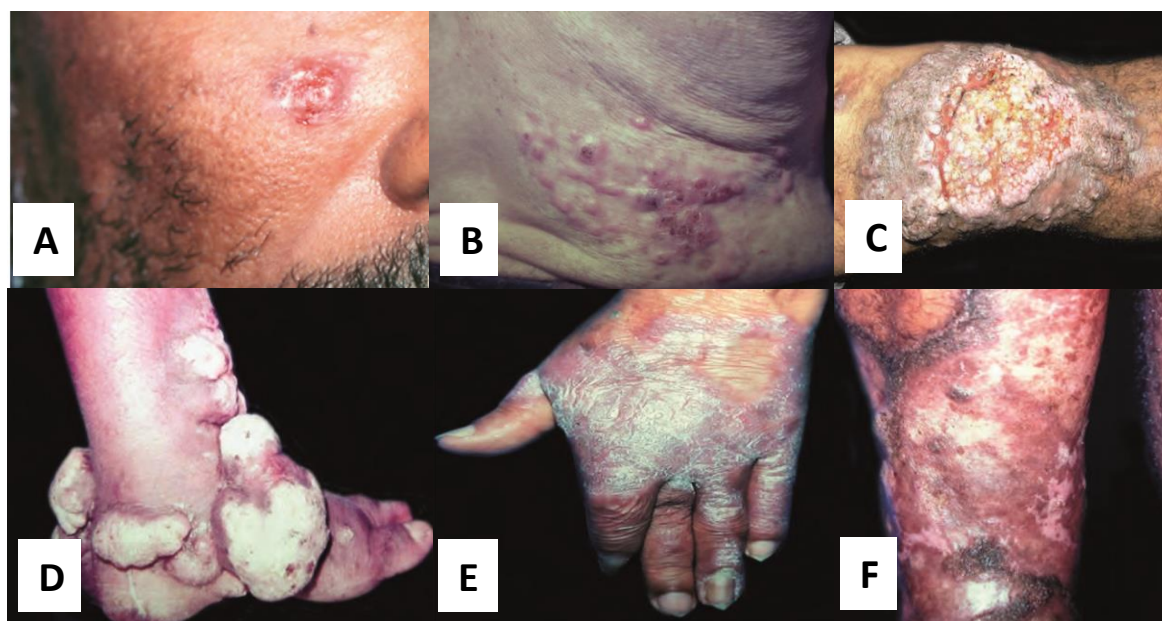
1 e Figura 3). A maioria das lesões da CMB encontra-se localizada nos membros inferiores. No entanto, existem relatos na literatura de acometimento em outros locais, tais como: na região da escápula, nas axilas, nos membros superiores, nos glúteos, no abdômen, na córnea, na conjuntiva simulando melanoma, na região auricular e como uma úlcera fágica na face (NAVEEN et al., 2012; PINDYCKA-PIASZCZYŃSKA et al., 2014).

Tabela 1. Classificação clínica dos tipos de lesões da cromoblastomicose.

Aspectos clínicos	Características
Nodular	Fibrótico, eritematoso, com superfície lisa ou hiperkeratótica.
Verrucosa ou verruga	Lesões hiperkeratóticas secas, semelhantes à couve-flor, com pontos pretos.
Placa (infiltrativa ou eritematosa)	Nódulo eritematoso ou violáceo placas, bordas infiltradas, circunscritas, irregulares, pontiagudas e elevadas, com pontos pretos.
Tumoral	Lesões lobuladas isoladas ou coalescentes, superfície lisa ou vegetativa.
Cicatricial ou atrófica	Lesões anulares, irregulares com crescimento centrífugo e áreas atróficas centrais.

Fonte: Adaptado de BRITO; BITTENCOURT, 2018.

Figura 3. Tipos de lesões da cromoblastomicose



Legenda: A) Inicial; B) Nodular; C) Verrucosa; D) Tumoral; E) Placa; F) Cicatricial ou atrófica. Fonte: BRITO; BITTENCOURT, 2018.

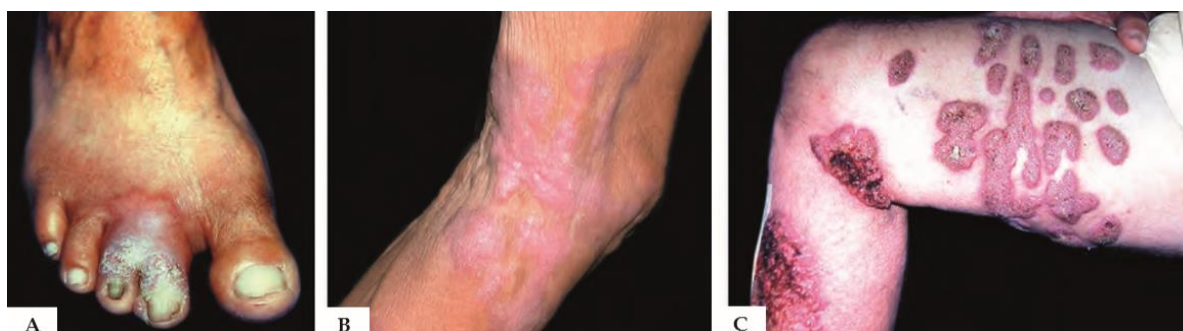
A doença é classificada de acordo com o grau de gravidade das lesões, podendo assumir formas leves, moderadas e severas (Tabela 2 e Figura 4) (QUEIROZ-TELLES et al.,1992; QUEIROZ-TELLES et al., 2003; BRITO; BITTENCOURT, 2018).

Tabela 1: Grau de gravidade das lesões da cromoblastomicose.

Grau de gravidade	Quantidade de lesões	Tipo de lesão	Diâmetro
Leve	Única	Placa ou nodular	< 5 cm
Moderada	Únicas ou múltiplas	Placa, nodular ou verrucosa	< 15 cm
Severa	Únicas ou múltiplas	Variados tipos	Extensas áreas

Fonte: Adaptado de BRITO; BITTENCOURT, 2018.

Figura 4. Classificação da cromoblastomicose de acordo com o grau de severidade



Legenda: A) Leve; B) Moderada; C) Severa. Fonte: BRITO; BITTENCOURT, 2018.

Alguns pacientes relatam prurido e dor no local acometido, podendo gerar edema e infecções bacterianas secundárias, as quais prejudicam a saúde do paciente, alterando a aparência da pele e gerando cicatrizes. Em casos mais severos, podem progredir para linfedema crônico, anquilose ou até mesmo carcinomas espinocelulares (ESTERRE; QUEIROZ-TELLES, 2006; QUEIROZ-TELLES et al., 2009; ROJAS et al., 2015).

Devido à variedade de morfologias clínicas das lesões, têm-se múltiplos diagnósticos diferenciais, tanto de possibilidades infecciosas quanto de não infecciosas. Isso gera um atraso no diagnóstico, ausência na resposta terapêutica e até mesmo perda da mobilidade do membro afetado. Assim, faz-se necessário a classificação das lesões, bem como identificação exata do agente etiológico de modo a escolher uma melhor terapia, uma vez que alguns gêneros são mais resistentes

(BONIFAZ; CARRASCO-GERARD; SAUL, 2001; QUEIROZ-TELLES et al., 2009; QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2013).

2.1.4 Diagnóstico

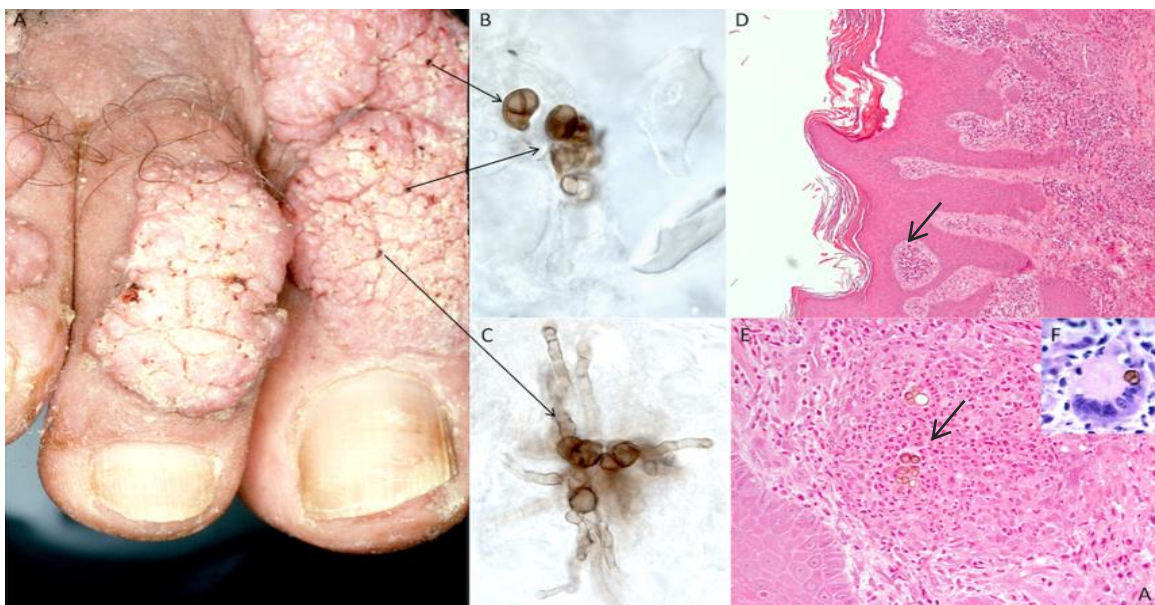
O diagnóstico da CBM se fundamenta na suspeita clínica e epidemiológica, adicionado à demonstração microbiológica dos agentes em amostras clínicas. A partir das lesões formadas, pode-se fazer um exame direto, adicionando hidróxido de potássio (10-40%), no qual é possível observar estruturas negras com septação transversal e longitudinal semelhante a uma parede de tijolos e medindo de 5 a 12 mm de diâmetro, denominadas “células muriformes” (Figura 5B) (MATSUMOTO et al., 1993; QUEIROZ-TELLES et al., 2009; QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2013). Quando localizadas próximas à superfície, essas células podem se apresentar com filamentos (Figura 5C). Estima-se que a sensibilidade do exame direto varie de 90 a 100%, sendo este um método rápido, fácil e barato (QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2017).

As células muriformes são estruturas de adaptação biológica formadas pelo agente etiológico, de modo a protegê-lo das adversidades oferecidas pelo ambiente hostil do tecido do hospedeiro (MATSUMOTO et al., 1993; ESTERRE; QUEIROZ-TELLES, 2006). A visualização desses corpúsculos em um espécime clínico é obrigatória para confirmação do diagnóstico desta doença, tanto na histopatologia quanto no exame direto. Brito e Bittencourt (2018) afirmam que as lesões que possuem os “pontos pretos” (Figura 4A) são mais propensas a serem positivas, uma vez que estes representam a eliminação transdérmica do fungo.

Em cultura, os agentes da CBM se desenvolvem lentamente em colônias de tom marrom-escuro, verde oliva ou negro e aveludadas, sendo esta última decorrente do micélio aéreo e curto (QUEIROZ-TELLES et al., 2017). McGinnis e Pasarell (1998) afirmam que a cultura, seguida da técnica de microcultivo, é essencial para a determinação da terapêutica. Além disso, a identificação pode contribuir para dados sobre epidemiologia e biodiversidade dos agentes etiológicos em todo o mundo.

Na histologia, pode-se observar um infiltrado neutofílico com células muriformes no tecido, os quais se encontram dentro de células gigantes ou a do tipo de Langerhans (Figura 5E) (QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

Figura 5. Diagnóstico laboratorial da cromoblastomicose.



Legenda: (A) Lesão de cromoblastomicose: nos locais indicados pode-se fazer a retirada de material para análise, devido à presença de pontos pigmentados (setas); (B) Células muriformes em exame direto; (C) Células muriformes que formaram filamentos próximos à superfície cutânea; (D) Hiperqueratose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa em cortes corados hematoxilina-eosina; (E) Microabscessos mononucleares contendo células muriformes; (F) Células de Langerhans em cortes de hematoxilina-eosina. Fonte: QUEIROZ-TELLES et al., 2017.

2.1.5 Tratamento

A CBM é uma infecção em que a lesão aumenta e progride lentamente, desafiando os tratamentos usuais e levando a frequentes recidivas (D'ÁVILA; PAGLIARI; DUARTE, 2003). A escolha do tratamento depende do agente etiológico, tamanho e extensão das lesões, topografia e presença de complicações (BRITO; BITTENCOURT, 2018). Relata-se que as infecções causadas por *Fonsecaea* spp. são consideradas as mais difíceis de serem tratadas quando comparadas com *Cladophialophora carrionii* (BONIFAZ; PAREDES-SOLÍS; SAÚL, 2004).

Caso seja descoberta precocemente, as lesões iniciais podem ser removidas por métodos cirúrgicos. No entanto, à medida que a infecção vai se tornando crônica e se agrava, obtém-se melhores resultados com antifúngicos sistêmicos, sendo estes em monoterapia ou em combinação com métodos físicos e adjuvantes imunológicos (BONIFAZ; CARRASCO-GERARD; SAUL, 2001; QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2015). O uso de antimicóticos por um período inferior ou igual a seis meses podem levar a resultados clínicos satisfatórios. No entanto, há chances elevadas de recidivas (TORRES-GUERRERO et al., 2012).

Dentre as terapias físicas destacam-se a criocirurgia, a eletrodissecação e a curetagem. Porém, esta última não é recomendada, uma vez que pode comprometer a cadeia linfática (BONIFAZ; PAREDES-SOLÍS, 2004). A crioterapia ou criocirurgia é uma alternativa terapêutica de baixo custo e com escassos efeitos adversos, sendo indicada apenas para lesões únicas e delimitadas (BONIFAZ et al., 1997; CASTRO; PIMENTEL; LACAZ, 2003).

2.1.5.1 Antifúngicos

Com relação aos fármacos utilizados no tratamento da CBM, podemos evidenciar o itraconazol, a terbinafina, o posaconazol e a anfotericina B (QUEIROZ-TELLES et al., 2017). A terapia com estes agentes consiste em longos períodos e com doses elevadas, sendo associados a efeitos adversos consideráveis, tais como náuseas/vômitos, diarreia, dor abdominal, além de hepatotoxicidade, e nefrotoxicidade, entre outros (FADER; MCGINNIS, 1988; DABOIT, 2013). O itraconazol e a terbinafina são os fármacos que apresentam maior eficácia, possuindo taxas de cura de 15 a 80% (QUEIROZ-TELLES et al., 1992; ESTERRE et al., 1996; BONIFAZ; CARRASCO-GERARD; SAUL, 2001; QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2012; QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2013). Ambos os fármacos apresentaram alta atividade *in vitro* contra os agentes causadores da CBM (NAJAFZADEH et al., 2010; DABOIT et al., 2014). A duração da terapia de escolha depende dos critérios clínicos, micológicos e histopatológicos (QUEIROZ-TELLES; SANTOS, 2012).

O itraconazol é um derivado triazólico de primeira geração, com ação fungistática. Atua inibindo a síntese do ergosterol da membrana celular a partir do bloqueio da enzima 14-alfa-demetilase, uma coenzima do citocromo P450 (QUEIROZ-TELLES; DE CL SANTOS, 2013). A diminuição na quantidade de ergosterol presente nas membranas fúngicas, faz com que as mesmas fiquem defeituosas, por diminuição da fluidez e aumento da permeabilidade. Esse fármaco possui apresentação em cápsula, em que se recomenda uma dose diária de 200 a 400 mg, de acordo com a gravidade das lesões (QUEIROZ-TELLES et al., 2009). Na forma severa de CBM, a resposta completa pode ser obtida em apenas 40% dos pacientes, devido às alterações na acidez gástrica e, conseqüentemente na biodisponibilidade, bem como devido às extensas áreas atingidas pelas lesões fúngicas (QUEIROZ-TELLES et al., 1992; QUEIROZ-TELLES et al., 1997; BONIFAZ; PAREDES-SOLÍS; SAÚL, 2004).

Além disso, há relatos de resistência, bem como de um grande número de interações medicamentosas, por ser metabolizado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (QUEIROZ-TELLES et al., 2009).

A terbinafina, segundo fármaco de escolha para o tratamento da CBM, é um derivado da alilamina que possui efeito fungicida. Esse medicamento atua na inibição da esqualeno-epoxidase, enzima envolvida na biossíntese do ergosterol (QUEIROZ-TELLES et al., 2017). É um dos antifúngicos com melhores resultados de eficácia e segurança, não sendo metabolizado pela via do CYP3A4, e sim pela via do CYP2D6, o que reflete em mínimas interações medicamentosas (BONIFAZ; PAREDES-SOLÍS, 2004). A dose indicada via oral é de 250-500 mg ao dia. Em geral, esse fármaco apresenta atividade antifúngica relevante contra a maioria dos agentes da CBM (BONIFAZ et al., 2005; QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

O posaconazol, por ser um azólico, possui o mesmo mecanismo de ação do itraconazol. É um triazólico de segunda geração. É considerado um agente antifúngico de amplo espectro, o qual demonstra importante atividade *in vitro* e *in vivo* frente a agentes da CBM (CARRILLO; GUARRO, 2001; MELETIADIS et al., 2002; NEGRONI et al., 2005; NAJAFZADEH et al., 2009). Indica-se uma dose diária de 800 mg por via oral. A combinação do posaconazol com a terbinafina é considerada um opção terapêutica para casos refratários (QUEIROZ-TELLES et al., 2017). O que inviabiliza o seu uso na clínica é o alto custo e a indisponibilidade do mesmo no Sistema Único de Saúde (PEYTON; GALLAGHER; HASHEMZADEH, 2015).

A anfotericina B é um fármaco utilizado para o tratamento de CBM que atua formando poros ou canais na membrana plasmática fúngica, resultando na perda do conteúdo intracelular e na morte da célula. Este fármaco possui alta afinidade pelo colesterol, implicando em uma elevada toxicidade contra as células dos mamíferos (ANDRIOLE, 1999; ZGHEIB; CAPITANO; BRANCH, 2008). Assim, esse medicamento não é considerado de primeira linha, uma vez que seu uso se encontra associado à nefrotoxicidade, hipocalemia, hepatotoxicidade e reações relacionadas com infusão (febre, calafrios, hipóxia) (GIROIS et al., 2006; QUEIROZ-TELLES et al., 2009; CORREIA et al., 2010). Além disso, em estudos *in vitro* com agentes da CBM foram observados Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) superiores a 1,0 µg/mL, o que indica resistência a este antifúngico (DABOIT et al., 2014). Tal fato justifica o desenvolvimento desse estudo que visa diminuir a dose e minimizar os efeitos

colaterais provocados pelo uso de antifúngicos, além de favorecer o reposicionamento de medicamentos presentes no mercado.

Em infecções graves e invasivas é comum a utilização de fármacos combinados. Esse método é usado no intuito de obter efeitos sinérgicos entre antifúngicos, utilizando doses menores e assim, minimizar os efeitos colaterais (SVETAZ et al., 2016). Yu e colaboradores (2008) avaliaram a susceptibilidade de 53 isolados frente às combinações de anfotericina B, itraconazol e terbinafina. Pode-se observar que não houve resultados antagônicos quando a anfotericina B foi usada em combinação com o itraconazol e terbinafina. Daboit e colaboradores (2013) ao testar a combinação de anfotericina B e terbinafina contra agentes da cromoblastomicose também obtiveram resultados sinérgicos.

Com relação à interrupção da terapêutica prescrita, a mesma só deve ocorrer a partir de alguns critérios, tais como: cicatrização de todas as lesões formadas, desaparecimento da dor e do prurido, ausência de elementos fúngicos no exame micológico direto e de células muriformes e microabscessos em análises histológicas (QUEIROZ-TELLES et al., 2009).

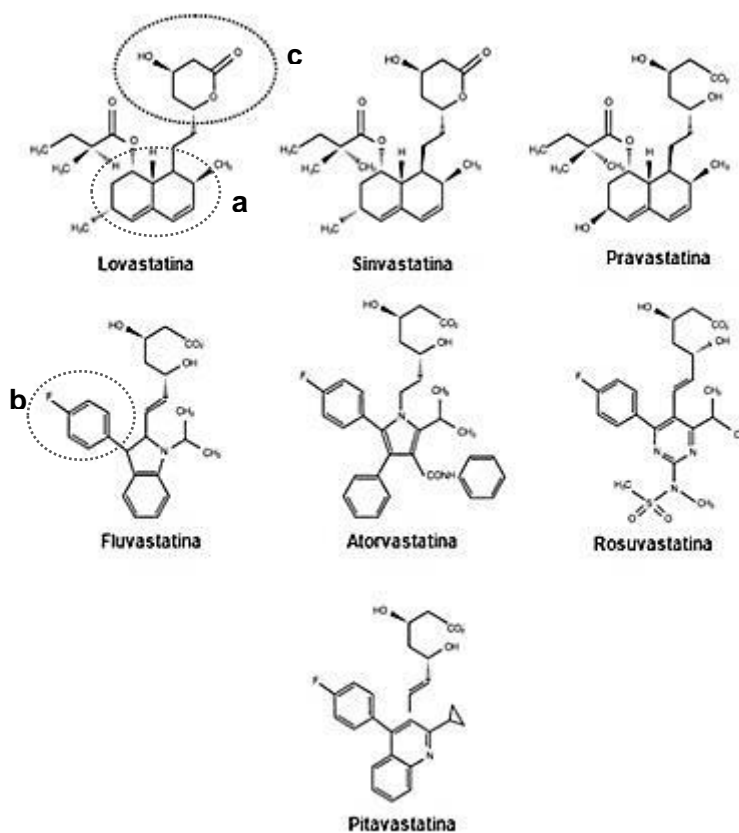
2.2 Estatinas

Na década de 70, Akira Endo e Masao Kuroda descobriram que as culturas de fungos *Penicillium citrinum* produziam uma molécula com ação inibitória na síntese de colesterol. Essa substância investigada funcionava como defesa desse microrganismo, causando uma disfunção metabólica no agente agressor (DA SILVA et al., 2018). Essa molécula foi denominada mevastatina, a qual possuía alta afinidade pela enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase. Logo em seguida, começou-se a explorar culturas de *Aspergillus terreus* e *Monascus ruber*, das quais pode-se extrair a lovastatina, sendo esta aceita pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1987 como uma opção terapêutica para o controle da hiperlipidemia.

No mercado brasileiro existem sete estatinas, as quais são: lovastatina e pravastatina (naturais); sinvastatina (semissintética); atorvastatina, rosuvastatina e fluvastatina (sintéticas) e por fim, pode-se citar a recém lançada pitavastatina a qual é considerada sintética, no entanto pouco estudada (KOBAYASHI, et al., 2008). As estruturas químicas das estatinas estão demonstradas na Figura 6. Os fármacos

dessa classe, naturais e semissintéticos, têm em comum dois anéis ligados (círculo 6a), enquanto que as sintéticas apresentam um anel com flúor (círculo 6b). No círculo 6c está demonstrando o grupo farmacofórico, o qual se liga ao sítio ativo da enzima, causando sua inibição. Ambas as classes possuem cadeias laterais, as quais são responsáveis pela solubilidade e, conseqüentemente, pelas características farmacocinéticas (SCHACHTER et al., 2005).

Figura 6. Estrutura química das estatinas.



Legenda: (a) - Dois anéis ligados, comuns às estatinas naturais e semissintéticas; (b) - Anel com flúor; (c) - Grupo farmacofórico. Fonte: SCHACHTER, 2005.

Cada estatina possui uma permeabilidade tecidual e farmacocinética distinta, podendo ser dividida em dois grupos: lipofílicas (simvastatina e atorvastatina, por exemplo) e hidrofílicas (pravastatina e rosuvastatina, por exemplo) (WONG et al., 2002). Com exceção da pravastatina, a biotransformação inicial das estatinas ocorre no sistema microsomal P450 e suas isoenzimas (DA SILVA et al., 2018).

Embora possuam diferentes solubilidades, essas estatinas são relativamente hepatoseletivas, uma vez que as lipofílicas penetram nos hepatócitos por difusão

passiva e as hidrofílicas por difusão ativa (HAMELIN; TURGEON, 1998). A solubilidade das estatinas é determinada pelas estruturas químicas, o que influencia na absorção, distribuição, metabolismo e excreção (SCHACHTER, 2005). Em geral, as estatinas são absorvidas rapidamente, atingindo uma taxa de absorção intestinal que varia de 30 a 85%.

Apesar de serem bem toleradas, o uso prolongado das estatinas geram alguns efeitos colaterais, tais como: distúrbios gastrointestinais (dispepsia, diarreia), cefaleias, alteração da função hepática, náuseas, insônias, perda de memória, visão turva, alteração do paladar; neuropatia periférica, dores musculares, exantema, disfunção sexual e miopatias. Em sua maioria, os efeitos causados são reversíveis e de fácil reconhecimento (DA SILVA et al., 2018).

2.2.1 Sinvastatina e pravastatina

A sinvastatina configura-se como um agente antilipêmico de primeira escolha utilizado no tratamento da hipercolesterolemia primária e na prevenção de doenças cardiovasculares (NAJIB et al., 2003). É um fármaco semissintético derivado da lovastatina e comercializado pela Merck. Em dosagens de 5 a 80 mg, essa estatina age como um potente redutor de lipídeos, podendo reduzir a concentração de LDL em até 50% (VIEGAS JÚNIOR; BOLZANI, 2006). É utilizado na forma de lactona e quando absorvido, sua forma ácida é rapidamente hidrolisada para realizar a inibição da HMG-CoA redutase (CAMPO; CARVALHO, 2007). Cerca de 90% da dose é absorvida após a administração oral. Entretanto, apenas 5% atinge a circulação, uma vez que sofrem o metabolismo de primeira passagem, pela ação de enzimas do CYP3A4 no intestino e no fígado (TUBIC-GROZDANIS et al., 2008).

A pravastatina é uma relevante estatina obtida pela hidrólise metabólica da função d-lactona-b-hidroxilada da mevastatina. É um inibidor de HMG CoA redutase hidrofílico (GOMES, 2008). Foi a primeira estatina empregada na terapêutica com a função lactona aberta, sendo considerada uma inspiração para a síntese de novas estatinas (VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006). É rapidamente absorvido e seus níveis séricos são atingidos 1 a 1,5 horas após a ingestão. Assim como as demais estatinas, o uso prolongado da pravastatina está associado ao desenvolvimento de anormalidades no fígado e nos músculos (PRAVACOL, 2006).

2.2.2 Biossíntese de esteróis e mecanismo de ação das estatinas

A via biossintética dos esteróis se inicia pela condensação de duas unidades de acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA, seguida pela adição de uma terceira unidade para formar 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), o qual é reduzido pelo NADPH para formar o ácido mevalônico. A via do mevalonato é catalisada pela enzima citosólica acetoacetil-CoA tiolase, e duas enzimas mitocondriais, HMG-CoA sintase e HMG-CoA redutase (CARRERO-LÉRIDA et al., 2009). Ressalta-se que as etapas iniciais da síntese dos esteróis são realizadas no citosol, enquanto que as tardias ocorrem no retículo endoplasmático.

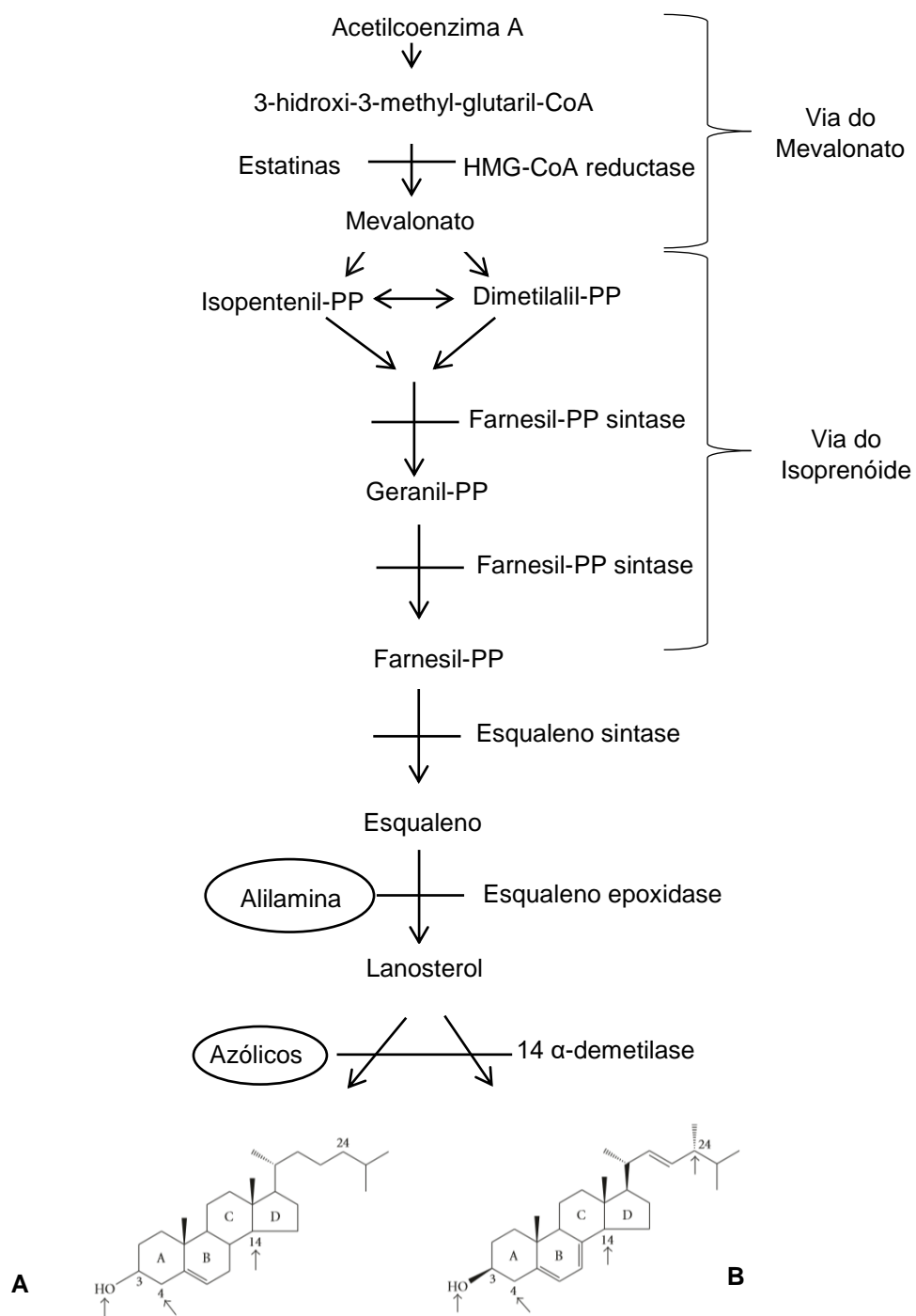
Após a via do mevalonato, inicia-se a via do isoprenoide. O mevalonato é convertido em isopentenil difosfato (IPP) que sofre isomerização de IPP por isopentenil difosfato isomerase, produzindo o dimetilalil difosfato (DMAPP). Logo em seguida, há a condensação do DMAPP com o IPP, formando o geranyl difosfato (GPP). A enzima farnesil PP sintase atua sobre este último e gera um composto isoprenóide de 15 carbonos, conhecido como farnesil difosfato (FPP). Este é o substrato das enzimas que catalisam o primeiro passo da biossíntese de esteróis (OLIVIER; KRISANS, 2000).

Na etapa que segue, a enzima esqualeno-sintase converte o FPP em esqualeno. Inicia-se, então, a via do esterol, na qual a enzima esqualeno – epoxidase sintetiza o lanosterol. Este último é o precursor dos esteroides, podendo resultar no colesterol ou no ergosterol (Figura 7) (DE SOUZA; RODRIGUES, 2009). Esses dois compostos são essenciais para a manutenção do equilíbrio e integridade da membrana celular. Apesar da semelhança entre eles, podem-se notar algumas diferenças nas estruturas, tais como a presença de ligação dupla no anel B do ergosterol, assim como uma cadeia lateral saturada sem grupamento metila no carbono da posição 24 do colesterol (DE SOUZA; RODRIGUES, 2009).

As estatinas atuam inibindo competitivamente e reversivelmente a enzima HMG-CoA redutase (Figura 7). Essas moléculas são análogas do HMG-CoA, as quais se ligam ao sítio ativo da enzima. Essa ligação gera o bloqueio do acesso do substrato HMG-CoA à região catalítica e, conseqüentemente, interrompe a síntese do ácido mevalonato (ISTVAN; DEISENHOFER, 2001). Caso não haja a inibição da enzima HMG-CoA redutase, o mevalonato é formado e, assim, dá seqüência à biossíntese de ergosterol (Figura 7) (SANTOS; SILVA, 2010).

A ligação da estatina e HMG-CoA redutase deve-se à presença de interações de Van der Waals. Além de promoverem a diminuição da produção do colesterol, as estatinas também provocam a remoção do último da corrente sanguínea, a partir da manacolina K, a qual eleva o número de receptores hepáticos das lipoproteínas de baixa densidade (ISTVA; DEISENHOFER, 2001; CAMPO; CARVALHO, 2007; DA SILVA et al., 2018).

Figura 7. Biossíntese do colesterol e ergosterol



Legenda: A) Colesterol B) Ergosterol. Fonte: Adaptado de SANTOS; SILVA (2010).

2.2.3 Atividade antifúngica

As estatinas são amplamente prescritas e utilizadas mundialmente no tratamento das dislipidemias. Além disso, as mesmas possuem efeitos pleiotrópicos, tais como ação cardiovascular, antineoplásica, em auto-imunidade e antimicrobiana (TAKEMOTO et al., 2002; ZHOU; LIAO, 2009). Tendo em vista seu mecanismo de ação, é sugerido que as estatinas possam ser úteis como agentes antifúngicos (ALMUTI et al., 2006; KRUGER et al., 2006).

Chin, Weitzman e Della-Latta (1997) investigaram a atividade da fluvastatina, da sinvastatina, da pravastatina e da lovastatina frente a espécies de *Candida* e *Cryptococcus*. A fluvastatina obteve bons resultados contra esses microrganismos. O mesmo foi observado por Lima e colaboradores (2019) ao testarem rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina e sinvastatina contra espécies de *Candida*. Estudos relatam que a sinvastatina também possui atividade antifúngica contra *Saccharomyces cerevisiae*, *Paecilomyces variotii* e *Rhizopus oryzae* (LORENZ; PARKS, 1990; NATESAN et al., 2008; NYILASE et al., 2010).

Ao testar de forma associada as estatinas com antifúngicos, Lima e colaboradores (2019) observaram interações sinérgicas da fluvastatina com itraconazol, cetoconazol e fluconazol contra espécies de *Candida*. Qiao e seus colaboradores (2007) avaliaram o efeito da lovastatina e da sinvastatina isoladamente e em combinação com itraconazol, voriconazol e anfotericina B frente a *Aspergillus* spp.. Eles verificaram que as estatinas possuíam atividade em concentrações superiores aos fármacos antifúngicos. Os zigomicetos também foram avaliados quanto à suscetibilidade à lovastatina, demonstrando efeito sinérgico quando esta última foi combinada com voriconazol. Este fármaco é intrinsecamente inativo contra os zigomicetos (CHAMILOS; LEWIS; KONTOYIANNIS, 2006).

Nyilase e colaboradores (2013) relataram que a interação da sinvastatina com itraconazol foi sinérgica na inibição de *Trichophyton rubrum* e *Microsporum gypseum*. Quando combinada com a anfotericina B, esta estatina também atuou sinergicamente contra *Aspergillus* spp. (NATESAN et al., 2008; NYILASI et al., 2010). Schmidt, Dzogbeta e Boyer (2009), observaram que a lovastatina ionizada atuou de forma sinérgica com fluconazol. Forrest e colaboradores (2010) obtiveram resultados em uma coorte que corroboram com o estudo anterior. Observaram que pacientes de

unidade de terapia intensiva possuíam maior índice de sobrevivência quando faziam o uso de estatinas em combinação com antifúngicos.

A ação das estatinas sobre fungos pode ser explicada pela semelhança estrutural existente entre as enzimas fúngicas e as humanas, atuando na mesma via. Desse modo, podem ser promissoras na terapêutica de infecções causadas por fungos (DE SOUZA; RODRIGUES, 2009; LESZCZYNSKA et al., 2009). A ação aditiva das estatinas com os antifúngicos encontrada na literatura pode ser explicada por uma ação sequencial na biossíntese do colesterol. Tal fato compromete a constituição e a integridade da membrana celular fúngica de maneira mais efetiva, quando comparada com os fármacos isolados (TASHIRO et al., 2012). Apesar das evidências encontradas de atividade antifúngica das estatinas, até o momento não foram reportados estudos que avaliassem os efeitos das estatinas, isoladas ou em combinação com antifúngicos frente a agentes da CBM.

REFERÊNCIAS

- ALMUTI, K. *et al.* Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. **International Journal of Cardiology**, v. 109, n. 1, p. 7-15, 2006. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.056 . Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527305007941>. Acesso em: 21 dez. 2018.
- ANDRIOLE, V. T. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 44, n. 2, p. 151-162, 1999. DOI: 10.1093/jac/44.2.151. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/44/2/151/861065>. Acesso em: 21 dez. 2018.
- BADALI, H. *et al.* Biodiversity of the genus *Cladophialophora*. **Studies in Mycology**, v. 61, p. 175-191, 2008. DOI: <https://doi.org/10.3114/sim.2008.61.18>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166061614602086>. Acesso em: 21 dez. 2018.
- BONIFAZ, A.; CARRASCO-GERARD, E.; SAUL, A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. **Mycoses**, v. 44, n. 1-2, p. 1-7, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2001.00613.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1439-0507.2001.00613.x>. Acesso em: 21 jan. 2018.
- BONIFAZ, A.; PAREDES-SOLÍS, V.; SAÚL, A. Treating chromoblastomycosis with systemic antifungals. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 5, n. 2, p. 247-254, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1517/14656566.5.2.247>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.5.2.247>. Acesso em: 21 dez. 2018.
- BONIFAZ, A. *et al.* Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole, cryosurgery, and a combination of both. **International Journal of Dermatology**, v. 36, n. 7, p. 542-547, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00085.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-4362.1997.00085.x>. Acesso em: 21 dez. 2018.
- BRITO, A. C. de; BITTENCOURT, M. de J. S.. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 4, p. 495-506, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187321> . Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.5.2.247>. Acesso em: 21 dez. 2018.
- CAMPO, V. L.; CARVALHO, I.. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425, 2007. DOI: 14040-903. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v30n2/32.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2018.
- CARRERO-LÉRIDA, J. *et al.* Intracellular location of the early steps of the isoprenoid biosynthetic pathway in the trypanosomatids *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei*. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 3, p. 307-314, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.08.012>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020751908003718>. Acesso em: 21 dez. 2018.

CARRILLO, A. J.; GUARRO, J. *In vitro* activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 7, p. 2151-2153, 2001. DOI: 10.1128/AAC.45.7.2151-2153.2001. Disponível em: <https://aac.asm.org/content/45/7/2151.short> Acesso em: 21 dez. 2018.

CARRION, A. L. Chromoblastomycosis. **Ann NY Acad Sci**, v.50, 1255. 1950. Disponível em: <http://repositorio.ufpi.br/xmlui/handle/123456789/1577>. Acesso em: 21 dez. 2018.

CASTRO, L. G. M.; PIMENTEL, E.R.A; LACAZ, C.S. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 5, p. 408-412, 2003. . DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01532.x>. Disponível: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-4362.2003.01532.x>. Acesso em: 21 dez. 2018.

CHAMILOS, G.; LEWIS, R. E.; KONTOYIANNIS, D. P. Lovastatin has significant activity against zygomycetes and interacts synergistically with voriconazole. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 1, p. 96-103, 2006. DOI: 10.1128/AAC.50.1.96-103.2006 Disponível em: <https://aac.asm.org/content/50/1/96.short>. Acesso em: 21 jan. 2019.

CHIN, N. X.; WEITZMAN, I.; DELLA-LATTA, P. *In vitro* activity of fluvastatin, a cholesterol-lowering agent, and synergy with fluconazole and itraconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 4, p. 850-852, 1997. DOI: 10.1128/AAC.41.4.850.

CHOWDHARY, A. *et al.* A rare case of chromoblastomycosis in a renal transplant recipient caused by a non-sporulating species of *Rhizoglyphus*. **Medical Mycology**, v. 46, n. 2, p. 163-166, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1080/13693780701630420>. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/46/2/163/1041079>. Acesso em: 27 dez. 2018.

CORREIA, R. T. M. *et al.* Cromoblastomicose: relato de 27 casos e revisão da literatura. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 4, p. 448-454, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1022948329193>. Disponível em: <http://bdpi.usp.br/>. Acesso em: 27 dez. 2018.

DA SILVA, E. A. *et al.* O Uso Das Estatinas No Tratamento Da Dislipidemia E O Mecanismo Da Biossíntese Do Colesterol. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, n. edesp, p. 597-602, 2018. DOI: <https://doi.org/10.31072/rcf.v9iedesp.606> . Disponível em: <http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/606>. Acesso em: 27 dezembro 2018.

DABOIT, T. C. **Nanoemulsões de anfotericina B e itraconazol: Avaliação da atividade antifúngica *in vitro* e *in vivo* em agentes da cromoblastomicose**. 2013. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2013.

D'ÁVILA, S. C. G. P.; PAGLIARI, C.; DUARTE, M. I. S. The cell-mediated immune reaction in the cutaneous lesion of chromoblastomycosis and their correlation with different clinical forms of the disease. **Mycopathologia**, v. 156, n. 2, p. 51-60, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1022948329193>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1022948329193>. Acesso em: 27 dez. 2018.

DE HOOG, G. S. *et al.* Molecular analysis and pathogenicity of the *Cladophialophora carrionii* complex, with the description of a novel species. **Studies in Mycology**, v. 58, p. 219-234, 2007. DOI: <https://doi.org/10.3114/sim.2007.58.08>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016606161460124X>. Acesso em: 27 dez. 2018.

DE SOUZA, W.; RODRIGUES, J. C. F.. Sterol biosynthesis pathway as target for anti-trypanosomatid drugs. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2009, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2009/642502>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ipid/2009/642502/abs/>. Acesso em: 27 dezembro 2018.

ESTERRE, P. *et al.* Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar: a review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 55, n. 1, p. 45-47, 1996. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1996.55.45>. Disponível em: <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1996.55.45>. Acesso em: 02 jan. 2019.

ESTERRE, P.; QUEIROZ-TELLES, F. Management of chromoblastomycosis: novel perspectives. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 148-152, 2006. DOI: <http://10.1080/09546630410024538>. Disponível em: <https://login.wolterskluwer.com/as/mxOp/resume/as/authorization.ping>. Acesso em: 02 jan. 2019.

FADER, R. C.; MCGINNIS, M. R. Infections caused by dematiaceous fungi: chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 2, n. 4, p. 925-938, 1988. DOI: 3062095. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/3062095>. Acesso em: 02 janeiro 2019.

FORREST, G.N.; KOPACK, A. M.; PERENCEVICH, E. N. Statins in candidemia: clinical outcomes from a matched cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 152, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-152> Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-15>. Acesso em: 02 janeiro 2019.

GIROIS, S. B. *et al.* Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 25, n. 2, p. 138, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-005-1281-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-005-0080-0>. Acesso em: 02 jan. 2019.

GUARRO, J.; GENÉ, J.; STCHIGEL, A.M. Developments in fungal taxonomy. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 3, p. 454-500, 1999. DOI: 10.1128/CMR.12.3.454. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/12/3/454.short>. Acesso em: 04 jan. 2019.

HOOG, G. S. et al. Molecular ecology and pathogenic potential of *Fonsecaea species*. **Medical Mycology**, v. 42, n. 5, p. 405-416, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1080/13693780410001661464>. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/42/5/405/954765>. Acesso em: 04 jan. 2019.

ISTVAN, E. S.; DEISENHOFER, J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. **Science**, v. 292, n. 5519, p. 1160-1164, 2001. DOI: 10.1126/science.1059344 . Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/292/5519/1160>. Acesso em: 04 jan. 2019.

KOBAYASHI, M. et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. **Life Sciences**, v. 82, n. 17-18, p. 969-975, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.02.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320508001112>. Acessado em: 04 jan. 2019.

KRUGER, Peter et al. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. **Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 1, p. 75-79, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2859-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-005-2859-y>. Acesso em: 04 jan. 2019.

LIMA, W. G. et al. Are the Statins promising antifungal agents against invasive candidiasis?. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 270-281, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.076>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218346602>. Acesso em: 20 abril 2019.

MACREADIE, I. G. et al. Growth inhibition of *Candida* species and *Aspergillus fumigatus* by statins. **FEMS Microbiology Letters**, v. 262, n. 1, p. 9-13, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00370.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1574-6968.2006.00370.x>. Acessado em: 10 jan. 2019.

MALKINA, A. Y., DARCHENKOVA, N. N. Distribution of chromoblastomycosis in the world. **Vestn Dermatol venerol**, v.1, p. 41-45, 1977. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1022948329193>. Disponível em: [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/2402946/\[The_combination_of_psoriasis_with_different_types_of_lipoproteinemias._](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/2402946/[The_combination_of_psoriasis_with_different_types_of_lipoproteinemias._) Acessado em: 10 jan. 2019.

MARQUES, S. G. et al. Detection of delayed hypersensitivity to *Fonsecaea pedrosoi* metabolic antigen (chromomycin). **Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi**, v. 49, n. 2, p. 95-101, 2008. DOI: <https://doi.org/10.3314/jjmm.49.95>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjmm/49/2/49_2_95/_article/-char/ja/. Acessado em: 10 jan. 2019.

MATSUMOTO, T. et al. Clinical and mycological spectra of *Wangiella dermatitidis* infections. **Mycoses**, v. 36, n. 5-6, p. 145-155, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1993.tb00743.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0507.1993.tb00743.x>. Acessado em: 10 jan. 2019.

MATTE, S. M. W. *et al.* Cromoblastomicose no Rio Grande do Sul: relato de 12 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 4, p. 309-311, 1997. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821997000400006>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003786821997000400006&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 10 jan. 2019.

MCGINNIS, M. R. Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: new concepts, diagnosis and mycology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 8, n. 1, p. 1-16, 1983. DOI: <https://doi.org/10.1080/02681219880000371>. Disponível em: <https://jcm.asm.org/content/36/8/2353.short>. Acesso em: 10 jan. 2019.

MELETIADIS, J. *et al.* *In vitro* activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 1, p. 62-68, 2002. DOI: 10.1128/AAC.46.1.62-68.2002 Disponível em: <https://aac.asm.org/content/46/1/62.short>. Acesso em: 10 jan. 2019.

MINOTTO, R. *et al.* Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 44, n. 4, p. 585-592, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.112220>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962201243345>. Acesso em: 10 jan. 2019.

NAJAFZADEH, M. J. *et al.* *Fonsecaea nubica* sp. nov, a new agent of human chromoblastomycosis revealed using molecular data. **Sabouraudia**, v. 48, n. 6, p. 800-806, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3109/13693780903503081>. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/48/6/800/1004122>. Acesso em: 10 jan. 2019.

NAJAFZADEH, M. J. *et al.* Genetic diversity and species delimitation in the opportunistic genus *Fonsecaea*. **Medical Mycology**, v. 47, n. 1, p. 17-25, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1080/13693780802527178>. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/47/1/17/948216>. Acesso em: 10 jan. 2019.

NAJIB, N. M. *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two simvastatin 40 mg tablets (Simvast & Zocor) in healthy human volunteers. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 24, n. 5, p. 183-189, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdd.347>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdd.347>. Acesso em: 10 jan. 2019.

NAVEEN, K. N. *et al.* Chromoblastomycosis presenting as a phagedenic ulcer on the face. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n. 5, p. 576-578, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05088.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-4632.2011.05088.x>. Acesso em: 10 jan. 2019.

NEGRONI, R. *et al.* Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 47, n. 6, p. 339-346, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652005000600006>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652005000600006&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 10 jan. 2019.

NOSANCHUK, Joshua D.; CASADEVALL, Arturo. The contribution of melanin to microbial pathogenesis. **Cellular Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 203-223, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1462-5814.2003.00268.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1462-5814.2003.00268.x>. Acesso em: 10 maio 2019.

NYILASI, I. *et al.* *In vitro* interactions between primycin and different statins in their effects against some clinically important fungi. **Journal of Medical Microbiology**, v. 59, n. 2, p. 200-205, 2010. DOI: 10.1099/jmm.0.013946-0. Disponível em: <https://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.013946-0>. Acesso em: 12 maio 2019.

NYILASI, I. *et al.* Susceptibility of clinically important dermatophytes against statins and different statin-antifungal combinations. **Sabouraudia**, v. 52, n. 2, p. 140-148, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3109/13693786.2013.828160> Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/52/2/140/1027275>. Acesso em: 12 abr. 2019.

OLIVIER, L. M.; KRISANS, S. K. Peroxisomal protein targeting and identification of peroxisomal targeting signals in cholesterol biosynthetic enzymes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1529, n. 1-3, p. 89-102, 2000. DOI: 10.1016/s1388-1981(00)00139-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388198100001396>. Acesso em: 21 dez. 2018.

PINDYCKA-PIASZCZYŃSKA, M. *et al.* Chromoblastomycosis as an endemic disease in temperate Europe: first confirmed case and review of the literature. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 3, p. 391-398, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1969-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-013-1969-7>. Acesso em: 10 jan. 2019.

PEYTON, L. R.; GALLAGHER, S.; HASHEMZADEH, M. Triazole antifungals: a review. **Drugs Today (Barc)**, v. 51, n. 12, p. 705-718, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3314/jjmm.49.95>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjmm/49/2/49_2_95/_article/-char/ja/. Acessado em: 10 jan. 2019.

PORTO, D.J. Ocorrência de cromoblastomicose em pacientes submetidos a exames micológicos no Centro de Pesquisa em Medicina Tropical (CEPEM) em Porto Velho, Rondônia, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 4, n. 27, p.241-244, 2016. Disponível em: [http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1630/Daniel%20Jer%C3%B4nimo%20Porto%20-%20Ocorr%C3%Aancia%20de%20cromoblastomicose%20em%20pacientes%20submetidos%20a%20exames%20micol%C3%B3gicos%20no%20Centro%20de%20Pesquisa%20em%20Medicina%20Tropical%20\(CEPEM\)%20em%20Porto%20Velho,%20Rond%C3%B4nia,%20Brasil.pdf?sequence=1](http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1630/Daniel%20Jer%C3%B4nimo%20Porto%20-%20Ocorr%C3%Aancia%20de%20cromoblastomicose%20em%20pacientes%20submetidos%20a%20exames%20micol%C3%B3gicos%20no%20Centro%20de%20Pesquisa%20em%20Medicina%20Tropical%20(CEPEM)%20em%20Porto%20Velho,%20Rond%C3%B4nia,%20Brasil.pdf?sequence=1). Acesso em: 10 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Chromoblastomycosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 1, p. 233-276, 2017. DOI: 10.1128/CMR.00032-16. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/30/1/233.short>. Acesso em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Medical Mycology**, v. 47, n. 1, p. 3-15, 2009. DOI: 10.1080/13693780802538001 Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13693780802538001>. Acesso em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Medical Mycology**, v. 49, n. 3, p. 225-236, 2011. DOI: 10.1016/S0891-5520(02)00066-1. Disponível: <http://www.blackyeast.org/pdf/Subcutaneous%20Mycosis.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Subcutaneous mycoses. **Infectious Disease Clinics**, v. 17, n. 1, p. 59-85, 2003. DOI: 0.1016/S0891-5520(02)00066-1. Disponível em: <http://www.blackyeast.org/pdf/Subcutaneous%20Mycosis.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F.. Chromoblastomycosis: a neglected tropical disease. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, p. 46-50, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652015000700009>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652015000800046&script=sci_arttext&lng=es. Acesso em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F.; SANTOS, D.W. C .L. Chromoblastomycosis in the clinical practice. **Current Fungal Infection Reports**, v. 6, n. 4, p. 312-319, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12281-012-0116-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-012-0116-8>. Acesso em: 14 jan. 2019.

RIBEIRO, E. L. *et al.* Cromoblastomicose: doença presente na realidade populacional brasileira. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n. 3, p. 189-192, 2006. . DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.04.008> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0188440913001082> Acesso em: 14 jan. 2019.

ROJAS, O. C. *et al.* Chromoblastomycosis by *Cladophialophora carrionii* associated with squamous cell carcinoma and review of published reports. **Mycopathologia**, v. 179, n. 1-2, p. 153-157, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9824-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-014-9824-7>. Acesso em: 14 jan. 2019.

SCHACHTER, M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 19, n. 1, p. 117-125, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x>. Acesso em: 21 jan. 2019.

SILVA, J. P.; DE SOUZA, W.; ROZENTAL, S. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonic Region (Brazil). **Mycopathologia**, v. 143, n. 3, p. 171-175, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1006957415346>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1006957415346>. Acesso em: 21 jan. 2019.

SVETAZ, Laura A. *et al.* Antifungal drugs combinations: a patent review 2000-2015. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 26, n. 4, p. 439-453, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543776.2016.1146693>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543776.2016.1146693>. Acesso em: 21 jan. 2019.

TAKEMOTO, M. *et al.* Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, v. 106, n. 1, p. 57-62, 2002. DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-84843-3_14. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-84843-3_14. Acesso em: 21 jan. 2019.

TASHIRO, M. *et al.* Pravastatin inhibits farnesol production in *Candida albicans* and improves survival in a mouse model of systemic candidiasis. **Medical Mycology**, v. 50, n. 4, p. 353-360, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1006957415346>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1006957415346>. Acesso em: 21 jan. 2019.

TERRA, F. *et al.* Novo tipo de dermatite verrucosa mycose por *Acrotheca* com associacao de leishmaniosa. **Brazilian Medical**, v. 36, p. 363-368, 1922. DOI: <https://doi.org/10.2174/138161209789057986>. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2009/00000015/00000027/art00003>. Acesso em: 21 jan. 2019.

TORRES-GUERRERO, E. *et al.* Chromoblastomycosis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, n. 4, p. 403-408, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.09.011> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X11002902>. Acesso em: 21 jan. 2019.

TUBIC-GROZDANIS, M. *et al.* Pharmacokinetics of the CYP 3A substrate simvastatin following administration of delayed versus immediate release oral dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 7, p. 1591-1600, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9519-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-007-9519-6>. Acesso em: 21 jan. 2019.

VICENTE, V. A. *et al.* Black yeast-like fungi associated with Lethargic Crab Disease (LCD) in the mangrove-land crab, *Ucides cordatus* (Ocypodidae). **Veterinary Microbiology**, v. 158, n. 1-2, p. 109-122, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.01.031>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113512000892>. Acesso em: 21 jan. 2019.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, p. 326-337, 2006. DOI: [10.1080/13693780500543238](https://doi.org/10.1080/13693780500543238). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v29n2/28453.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2019.

VITALE, R. G.; PEREZ-BLANCO, M.; HOOG, G. S. de. *In vitro* activity of antifungal drugs against *Cladophialophora* species associated with human chromoblastomycosis. **Medical Mycology**, v. 47, n. 1, p. 35-40, 2009.

DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02757.x. Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13693780802566333>. Acesso em: 21
jan. 2019.

XI, L. *et al.* Molecular diversity of *Fonsecaea* (*Chaetothyriales*) causing chromoblastomycosis in southern China. **Medical Mycology**, v. 47, n. 1, p. 27-33, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1080/13693780802468209>. Disponível em:
<https://academic.oup.com/mmy/article/47/1/27/948446>. Acesso em: 21 jan. 2019.

YU, J. *et al.* *In vitro* interaction of terbinafine with itraconazole and amphotericin B against fungi causing chromoblastomycosis in China. **Medical Mycology**, v. 46, n. 7, p. 745-747, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1080/13693780802163438>. Disponível em:
<https://academic.oup.com/mmy/article/46/7/745/971134>. Acesso em: 1 fev. 2019.

ZGHEIB, N. K.; CAPITANO, B.; BRANCH, R. A. Amphotericin B. In: **Clinical Nephrotoxins**. Springer, Boston, MA, 2008. p. 323-352. DOI:
https://doi.org/10.1007/978-0-387-84843-3_14. Disponível em:
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-84843-3_14. Acesso em: 1 fev. 2019.

ZHOU, Q.; LIAO, J. K. Rho kinase: an important mediator of atherosclerosis and vascular disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 27, p. 3108-3115, 2009. DOI: <https://doi.org/10.2174/138161209789057986>. Disponível em:
<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2009/00000015/00000027/art00003>. Acesso em: 01 fev. 2019.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a atividade antifúngica da sinvastatina e da pravastatina isoladas e combinadas com antifúngicos frente a agentes da cromoblastomicose.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar a concentração mínima inibitória da sinvastatina e da pravastatina sobre agentes da cromoblastomicose;
- Determinar a concentração mínima inibitória do itraconazol, do posaconazol, da terbinafina e da anfotericina B frente a agentes da cromoblastomicose;
- Avaliar o perfil de interação *in vitro* da pravastatina com o itraconazol, o posaconazol, a terbinafina e a anfotericina B contra fungos causadores da cromoblastomicose.
- Avaliar o perfil de interação *in vitro* da sinvastatina com o itraconazol, o posaconazol, a terbinafina e a anfotericina B contra fungos causadores da cromoblastomicose;
- Analisar as alterações morfológicas causadas pela combinação com melhor atividade contra um agente da cromoblastomicose.

PÁGINAS RESTRITAS
47 A 93

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo objetivou analisar o potencial antifúngico da sinvastatina e da pravastatina isoladas e em combinação com antifúngicos contra agentes da cromoblastomicose. Além disso, foram obtidas imagens por microscopia de força atômica de modo a analisar as alterações morfológicas de um agente quando em contato com a melhor combinação da sinvastatina.

As estatinas atuam na redução dos níveis séricos de colesterol por meio da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase, a qual está envolvida na biossíntese de esteróis, tais como colesterol e o ergosterol. Este último é considerado o principal constituinte da membrana celular fúngica. Desse modo, propusemos que estes fármacos poderiam agir na inibição do crescimento fúngica. Assim, realizamos um rastreamento da atividade antifúngica da pravastatina e da sinvastatina isoladas e combinadas com quatro antifúngicos frente a agentes da cromoblastomicose, uma doença que é o principal tema estudado pelo nosso grupo de pesquisa – GEAMICOL, e que até hoje não se tem um tratamento padrão.

Em nosso estudo, a pravastatina e a sinvastatina isoladas não inibiram o crescimento dos agentes da cromoblastomicose. No entanto, ao combiná-las com antifúngicos foi possível obter efeitos sinérgicos. Os melhores resultados da pravastatina foram alcançados quando a mesma foi usada em associação com o posaconazol, o que permitiu um efeito sinérgico para oito dos 19 isolados testados. No entanto, a sinvastatina alcançou efeitos aditivos quando foi combinada com o itraconazol ou posacozol, comportando-se de forma sinérgica para todos os isolados investigados. As imagens microscópicas obtidas revelaram alterações morfológicas na membrana da célula fúngica, causando a ruptura da mesma e extravasamento do líquido intracelular, quando o fungo foi tratado com a associação itraconazol/sinvastatina. As demais combinações foram sinérgicas para apenas algumas amostras fúngicas. Não foi observado antagonismo para as combinações testadas.

A partir das nossas pesquisas foi possível observar que a pravastatina combinada com os antifúngicos não mostraram um padrão de interação contra os isolados testados. No entanto, a sinvastatina em combinação com os triazólicos apresentou um perfil sinérgico, sendo estas associações promissoras no tratamento da cromoblastomicose.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

BERGMAN, Peter *et al.* Studies on the antibacterial effects of statins-in vitro and in vivo. **PloS one**, v. 6, n. 8, p. e24394, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024394>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024394>. Acesso em: 17 abril 2019.

BRAJTBURG, Janina *et al.* Amphotericin B: current understanding of mechanisms of action. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, n. 2, p. 183, 1990. DOI: 0066-4804/901020183-06\$02.00. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC171553/pdf/aac00058-0023.pdf>. Acesso em: 18 maio 2019.

CAMPO, Vanessa Leiria; CARVALHO, Ivone. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425, 2007. DOI: 10.1128/CMR.00032-16. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v30n2/32.pdf>. Acesso em: 14 maio 2019.

DABOIT, T.C. *et al.* In vitro susceptibility of chromoblastomycosis agents to five antifungal drugs and to the combination of terbinafine and amphotericin B. **Mycoses**, v. 57, n. 2, p. 116120, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.12111>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.12111>. Acesso em: 22 jun. 2019.

DABOIT, T.C. **Nanoemulsões de anfotericina B e itraconazol: Avaliação da atividade antifúngica *in vitro* e *in vivo* em agentes da cromoblastomicose**. 2013. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2013.

DINESH, Neeradi; SOUMYA, Neelagiri; SINGH, Sushma. Antileishmanial effect of mevastatin is due to interference with sterol metabolism. **Parasitology Research**, v. 114, n. 10, p. 3873-3883, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4618-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-015-4618-5>. Acesso em: 15 jun. 2019.

GOMES, Fabio Pereira. **Validação de métodos para análise de estatinas em medicamentos**. 2008. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

LANGE, Philip T. *et al.* Type I interferon counteracts antiviral effects of statins in the context of gammaherpesvirus infection. **Journal of Virology**, v. 90, n. 7, p. 3342-3354, 2016. DOI: 10.1128/JVI.02277-15. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/90/7/3342.short>. Acesso em: 22 maio 2019.

LIMA, William Gustavo *et al.* Are the Statins promising antifungal agents against invasive candidiasis?. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 270-281, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.076>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218346602>. Acesso em: 22 maio 2019.

MARTÍNEZ, Rubén Lòpez; TOVAR, Luis Javier Méndez. Chromoblastomycosis. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 188-194, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.05.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X06000691>. Acesso em: 30 abril 2019.

NAJIB, N. M. *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two simvastatin 40 mg tablets (Simvast & Zocor) in healthy human volunteers. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 24, n. 5, p. 183-189, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdd.347>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdd.347>. Acessado em: 10 jan. 2019.

NYILASI, Ildiko *et al.* In vitro interactions between primycin and different statins in their effects against some clinically important fungi. **Journal of Medical Microbiology**, v. 59, n. 2, p. 200-205, 2010. DOI: 0.1099/jmm.0.013946-0. Disponível em: <https://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.013946-0>. Acesso em: 25 maio 2019.

PORTO, D.J. Ocorrência de cromoblastomicose em pacientes submetidos a exames micológicos no Centro de Pesquisa em Medicina Tropical (CEPEM) em Porto Velho, Rondônia, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 4, n. 27, p.241-244, 2016. Disponível em: [http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1630/Daniel%20Jer%C3%B4nimo%20Porto%20-%20Ocorr%C3%Aancia%20de%20cromoblastomicose%20em%20pacientes%20submetidos%20a%20exames%20micol%C3%B3gicos%20no%20Centro%20de%20Pesquisa%20em%20Medicina%20Tropical%20\(CEPEM\)%20em%20Porto%20Velho,%20Rond%C3%B4nia,%20Brasil.pdf?sequence=1](http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1630/Daniel%20Jer%C3%B4nimo%20Porto%20-%20Ocorr%C3%Aancia%20de%20cromoblastomicose%20em%20pacientes%20submetidos%20a%20exames%20micol%C3%B3gicos%20no%20Centro%20de%20Pesquisa%20em%20Medicina%20Tropical%20(CEPEM)%20em%20Porto%20Velho,%20Rond%C3%B4nia,%20Brasil.pdf?sequence=1). Acesso em: 10 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Chromoblastomycosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 1, p. 233-276, 2017. DOI: 10.1128/CMR.00032-16. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/30/1/233.short>. Acessado em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Medical Mycology**, v. 47, n. 1, p. 3-15, 2009. DOI: 10.1080/13693780802538001 Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13693780802538001>. Acesso em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Medical Mycology**, v. 49, n. 3, p. 225-236, 2011. DOI: 10.1016/S0891-5520(02)00066-1. Disponível: <http://www.blackyeast.org/pdf/Subcutaneous%20Mycosis.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F.. Chromoblastomycosis: a neglected tropical disease. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, p. 46-50, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652015000700009>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652015000800046&script=sci_arttext&tlng=es. Acesso em: 14 jan. 2019.

QUEIROZ-TELLES, F.; SANTOS, D.WCL. Chromoblastomycosis in the clinical practice. **Current Fungal Infection Reports**, v. 6, n. 4, p. 312-319, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12281-012-0116-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-012-0116-8>. Acesso em: 14 jan. 2019.

STYLIANOU, Marios *et al.* Antifungal application of nonantifungal drugs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 2, p. 1055-1062, 2014. DOI: 10.1128/AAC.01087-13. Disponível em: <https://aac.asm.org/content/58/2/1055.short>. Acesso em: 23 jun. 2019.

TALBOT, G. H. *et al.* Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 5, p. 657-668, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1086/499819>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/42/5/657/316652>. Acesso em: 5 maio 2019.

THEURETZBACHER, Ursula. Antibiotics: derivative drugs, novel compounds and the need for effective resistance strategies. **Future Microbiology**, v. 4, n. 10, p. 1243-1247, 2009. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.09.97>. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fmb.09.97>. Acesso em: 18 jan. 2019.

VICENTE, V. A. *et al.* Black yeast-like fungi associated with Lethargic Crab Disease (LCD) in the mangrove-land crab, *Ucides cordatus* (Ocypodidae). **Veterinary Microbiology**, v. 158, n. 1-2, p. 109-122, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.01.031>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113512000892>. Acesso em: 21 jan. 2019.

YOUNIS, W.; THANGAMANI, S.; SELEEM, M. Repurposing non-antimicrobial drugs and clinical molecules to treat bacterial infections. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 28, p. 4106-4111, 2015. DOI: 10.1128/JVI.02277-15. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2015/00000021/00000028/art00013>. Acesso em: 4 maio 2019.