

OS PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DOS FUNGOS FRENTE AOS ANTIFÚNGICOS, UMA REVISÃO NARRATIVA

THE MAIN MECHANISMS OF FUNGAL RESISTANCE TO ANTIFUNGAL AGENTS, A NARRATIVE REVIEW

LOS PRINCIPALES MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LOS HONGOS FRENTE A LOS ANTIFÚNGICOS, UNA REVISIÓN NARRATIVA

Lucas dos Santos Sa¹

RESUMO: As infecções fúngicas representam um crescente problema de saúde pública, especialmente em pacientes imunocomprometidos, hospitalizados ou submetidos a terapias prolongadas. O uso extensivo e, por vezes, inadequado de antifúngicos tem contribuído significativamente para o surgimento e a disseminação de cepas fúngicas resistentes, comprometendo a eficácia terapêutica e aumentando taxas de morbidade e mortalidade. Esta revisão narrativa tem como objetivo discutir de forma integrada e atualizada os principais mecanismos de resistência desenvolvidos por fungos frente às diferentes classes de antifúngicos, incluindo azóis, polienos, equinocandinas e antimetabolitos. São abordados os mecanismos moleculares, bioquímicos e celulares envolvidos na resistência, bem como suas implicações clínicas e perspectivas futuras para o enfrentamento desse desafio emergente.

Palavras-chave: Resistência antifúngica. Fungos patogênicos. Azóis. Equinocandinas. mecanismos moleculares.

ABSTRACT: Fungal infections represent a growing public health problem, particularly among immunocompromised patients, hospitalized individuals, or those undergoing prolonged therapies. The extensive and, at times, inappropriate use of antifungal agents has significantly contributed to the emergence and dissemination of resistant fungal strains, compromising therapeutic efficacy and increasing morbidity and mortality rates. This narrative review aims to discuss, in an integrated and up-to-date manner, the main resistance mechanisms developed by fungi against different classes of antifungal agents, including azoles, polyenes, echinocandins, and antimetabolites. Molecular, biochemical, and cellular mechanisms involved in antifungal resistance are addressed, as well as their clinical implications and future perspectives for overcoming this emerging challenge.

Keywords: Antifungal resistance. Pathogenic fungi. Azoles. Echinocandins. Molecular mechanisms.

RESUMEN: Las infecciones fúngicas representan un problema creciente de salud pública, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, hospitalizados o sometidos a terapias prolongadas. El uso extensivo y, en ocasiones, inapropiado de antifúngicos ha contribuido de manera significativa a la aparición y diseminación de cepas fúngicas resistentes, comprometiendo la eficacia terapéutica y aumentando las tasas de morbilidad y mortalidad. Esta revisión narrativa tiene como objetivo discutir de forma integrada y actualizada los principales mecanismos de resistencia desarrollados por los hongos frente a las diferentes clases de antifúngicos, incluyendo azoles, polienos, equinocandinas y antimetabolitos. Se abordan los mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares implicados en la resistencia, así como sus implicaciones clínicas y perspectivas futuras para afrontar este desafío emergente.

Palabras clave: Resistencia antifúngica. Hongos patógenos. Azoles. Equinocandinas. Mecanismos moleculares.

¹ Especialista em Biotecnologia. Faculdade Única.

I. INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas representam um desafio crescente para os sistemas de saúde em todo o mundo, especialmente nas últimas décadas, em razão do aumento da expectativa de vida da população, da ampliação do uso de terapias imunossupressoras, do avanço dos procedimentos invasivos e do maior número de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, quimioterapia e cuidados intensivos. Nesse contexto, fungos oportunistas passaram a ocupar papel de destaque como agentes etiológicos de infecções graves, muitas vezes associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade (Yin *et al.*, 2023).

Espécies pertencentes aos gêneros *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* e *Mucorales* figuram entre os principais patógenos fúngicos de relevância clínica. Em particular, a emergência de espécies como *Candida auris*, frequentemente multirresistente e associada a surtos hospitalares, evidencia a dimensão do problema da resistência antifúngica em escala global. Paralelamente, observa-se o aumento da incidência de infecções fúngicas invasivas em ambientes hospitalares, muitas vezes de difícil diagnóstico e manejo terapêutico (Corkley *et al.*, 2022).

Diferentemente das bactérias, os fungos são organismos eucariotos, compartilhando diversas similaridades estruturais e metabólicas com as células humanas. Essa proximidade biológica limita significativamente o número de alvos terapêuticos seletivos, restringindo as classes de antifúngicos disponíveis na prática clínica. Atualmente, o arsenal antifúngico é composto majoritariamente por azóis, polienos, equinocandinas e antimetabólitos, classes que atuam sobre alvos essenciais como a membrana plasmática, a parede celular e a síntese de ácidos nucleicos (Cortaga *et al.*, 2023).

Apesar da eficácia inicial desses fármacos, o uso prolongado, empírico ou profilático, aliado à pressão seletiva exercida no ambiente hospitalar e comunitário, tem favorecido a seleção de cepas resistentes. A resistência antifúngica pode ser intrínseca, quando determinada por características naturais da espécie, ou adquirida, resultante de mutações genéticas, alterações epigenéticas ou adaptações fenotípicas induzidas pela exposição contínua aos antifúngicos (Dorigan *et al.*, 2023).

Os mecanismos de resistência desenvolvidos pelos fungos são diversos e complexos, podendo envolver alterações no alvo molecular do fármaco, redução do acúmulo intracelular por meio de bombas de efluxo, modificações nas vias metabólicas, respostas adaptativas ao estresse celular e formação de biofilmes. Esses mecanismos não apenas comprometem a eficácia do tratamento, mas também estão associados a falhas terapêuticas, recorrência das infecções e aumento dos custos hospitalares (De Chaves *et al.*, 2022).

Adicionalmente, a resistência antifúngica apresenta importantes implicações clínicas, uma vez que limita as opções terapêuticas disponíveis e, em muitos casos, exige o uso de terapias combinadas ou fármacos mais tóxicos. A ausência de novos antifúngicos com mecanismos de ação inovadores aprovados em curto espaço de tempo agrava ainda mais esse cenário, tornando a resistência fúngica uma preocupação emergente para a saúde pública global (Alkemade *et al.*, 2025).

Diante desse panorama, a compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares, bioquímicos e celulares envolvidos na resistência dos fungos aos antifúngicos torna-se essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, para o uso racional dos fármacos disponíveis e para a implementação de políticas eficazes de vigilância e controle. Assim, esta revisão narrativa tem como objetivo discutir de forma integrada e crítica os principais mecanismos de resistência fúngica frente às classes de antifúngicos atualmente utilizadas na prática clínica, destacando suas bases moleculares, implicações terapêuticas e perspectivas futuras.

2. METODOLOGIA

Esta revisão foi conduzida de acordo com o modelo de revisão narrativa, com o objetivo de sintetizar e discutir criticamente o conhecimento disponível acerca dos principais mecanismos de resistência dos fungos frente aos antifúngicos utilizados na prática clínica. Esse tipo de abordagem foi escolhido por permitir uma análise integrada de diferentes classes de antifúngicos, espécies fúngicas e mecanismos moleculares, sem a restrição metodológica típica de revisões sistemáticas.

3

2.1 Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Google acadêmico PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, abrangendo artigos publicados em predominantemente nos últimos 5 anos, com ênfase em estudos mais recentes e relevantes para o contexto clínico e molecular da resistência antifúngica. Trabalhos clássicos considerados fundamentais para a compreensão dos mecanismos de resistência também foram incluídos quando pertinente. Os descritores e termos de busca foram utilizados em português e inglês, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, incluindo, mas não se limitando a: “fungal resistance”, “antifungal resistance”, “mechanisms of resistance”, “Candida

“resistance”, “Aspergillus resistance”, “azole resistance”, “echinocandin resistance”, “biofilms”, “efflux pumps” e “ergosterol biosynthesis”.

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, estudos clínicos, estudos *in vitro* e *in vivo* que abordassem mecanismos de resistência antifúngica em fungos de relevância clínica. Também foram considerados documentos de consenso, diretrizes clínicas e relatórios de organizações internacionais quando relevantes para a temática. Foram excluídos trabalhos duplicados, resumos de congressos sem texto completo disponível, estudos com informações insuficientes sobre mecanismos de resistência e publicações que não estivessem diretamente relacionadas ao objetivo da revisão.

2.3 Seleção e Análise dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da avaliação do texto completo dos artigos potencialmente elegíveis. As informações extraídas incluíram: espécie fúngica estudada, classe do antifúngico avaliado, alvo molecular, mecanismos de resistência descritos e implicações clínicas. Os dados foram analisados de forma qualitativa e integrados de maneira descritiva, permitindo a organização dos resultados em categorias temáticas, de acordo com as diferentes classes de antifúngicos e os mecanismos de resistência associados.

4

2.4 Síntese das Informações

A síntese dos dados foi realizada de forma crítica e interpretativa, buscando correlacionar os mecanismos moleculares e celulares de resistência antifúngica com suas consequências clínicas e terapêuticas. Sempre que possível, foram discutidas as implicações desses mecanismos para a prática clínica, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e o enfrentamento da resistência antifúngica no contexto da saúde pública.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Principais Classes de Antifúngicos e Seus Alvos

Os antifúngicos utilizados clinicamente atuam, em sua maioria, sobre estruturas ou processos essenciais à sobrevivência fúngica, especialmente a membrana plasmática e a parede celular. Os azóis inibem a enzima lanosterol 14α -desmetilase, envolvida na biossíntese do

ergosterol, componente fundamental da membrana celular fúngica. Os polienos, como a anfotericina B, ligam-se diretamente ao ergosterol, formando poros que levam à perda de íons e morte celular. As equinocandinas inibem a síntese de β -1,3-glucano, um componente essencial da parede celular. Já os antimetabolíticos, como a flucitosina, interferem na síntese de ácidos nucleicos. A diversidade de alvos reflete a complexidade do metabolismo fúngico, mas também evidencia os múltiplos caminhos pelos quais os fungos podem desenvolver resistência (Thind, 2022).

3.2 Mecanismos de Resistência aos Azóis

A resistência aos azóis é um dos fenômenos mais amplamente estudados e clinicamente relevantes. Um dos principais mecanismos envolve mutações no gene *ERGII*, que codifica a lanosterol 14α -desmetilase, reduzindo a afinidade do antifúngico pelo seu alvo. Outro mecanismo importante é a superexpressão de bombas de efluxo pertencentes às famílias ABC (ATP-binding cassette) e MFS (major facilitator superfamily), que promovem a remoção ativa do antifúngico do interior da célula, reduzindo sua concentração intracelular. Além disso, alterações na via de biossíntese do ergosterol, com a ativação de rotas alternativas, permitem que o fungo mantenha a integridade da membrana mesmo na presença do fármaco. Esses mecanismos podem ocorrer de forma isolada ou combinada, resultando em fenótipos de resistência de alto nível (Ceresini *et al.*, 2024).

3.3 Mecanismos de Resistência aos Polienos

A resistência aos polienos, embora menos frequente, está principalmente associada a alterações quantitativas ou qualitativas no conteúdo de ergosterol da membrana fúngica. A redução ou substituição do ergosterol por outros esteróis diminui a capacidade de ligação do antifúngico, reduzindo sua eficácia. Essas alterações geralmente resultam de mutações em genes da via de biossíntese do ergosterol, como *ERG2*, *ERG3* e *ERG6*. No entanto, tais adaptações podem estar associadas a custos biológicos, como redução da virulência e da capacidade de crescimento (Olita *et al.*, 2024).

3.4 Mecanismos de Resistência às Equinocandinas

A resistência às equinocandinas está majoritariamente relacionada a mutações nos genes *FKS1* e *FKS2*, que codificam subunidades da enzima β -1,3-glucano sintase. Essas mutações reduzem a sensibilidade da enzima ao antifúngico, permitindo a manutenção da síntese da

parede celular. Adicionalmente, mecanismos compensatórios, como o aumento da síntese de quitina, contribuem para a integridade estrutural da parede celular, minimizando os efeitos da inibição do β -glucano (Pinye *et al.*, 2024).

3.5 Resistência à Flucitosina

A resistência à flucitosina ocorre principalmente por mutações em genes envolvidos em sua captação e metabolismo intracelular, como *FCY1*, *FCY2* e *FUR1*. Essas alterações impedem a conversão do fármaco em seus metabólitos ativos, reduzindo sua ação sobre a síntese de RNA e DNA. Além das mutações genéticas, alterações no metabolismo do nitrogênio e na permeabilidade da membrana celular também podem contribuir para a diminuição da eficácia da flucitosina. Devido à rápida emergência de resistência durante a monoterapia, esse antifúngico é frequentemente utilizado em esquemas terapêuticos combinados, especialmente no tratamento de criptococose e candidíase invasiva grave (Weber, 2023).

3.6 Mecanismos de Resistência a Outros Antifúngicos

3.6.1 Resistência às Alilaminas

As alilaminas, representadas principalmente pela terbinafina, exercem sua ação antifúngica por meio da inibição da enzima esqualeno epoxidase, etapa crucial da via de biossíntese do ergosterol. A inibição dessa enzima leva ao acúmulo intracelular de esqualeno, composto tóxico para a célula fúngica, e à depleção de ergosterol, comprometendo a integridade da membrana plasmática. A resistência às alilaminas está majoritariamente associada a mutações pontuais no gene *ERG1*, que codifica a esqualeno epoxidase. Essas mutações reduzem a afinidade do antifúngico pelo seu alvo, permitindo que a via biossintética do ergosterol continue funcional mesmo na presença do fármaco. Esse mecanismo tem sido amplamente descrito em dermatófitos, como *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton interdigitale*, sendo considerado um problema emergente em dermatofitoses refratárias ao tratamento (Karim *et al.*, 2024).

Além das alterações no alvo molecular, a superexpressão de bombas de efluxo pertencentes às famílias ABC e MFS contribui para a redução da concentração intracelular da terbinafina. Mecanismos compensatórios na via do ergosterol, incluindo a ativação de enzimas alternativas, também têm sido descritos como estratégias adaptativas que favorecem a sobrevivência fúngica. Do ponto de vista clínico, a resistência às alilaminas resulta em falhas terapêuticas, necessidade de tratamentos prolongados e aumento da recorrência das infecções,

reforçando a importância do monitoramento da sensibilidade antifúngica, especialmente em infecções cutâneas crônicas (Malandrakis *et al.*, 2022).

3.6.2 Resistência à Griseofulvina

A griseofulvina é um antifúngico clássico utilizado principalmente no tratamento de dermatofitoses, atuando por meio da interferência na formação do fuso mitótico, ao se ligar às proteínas dos microtúbulos e inibir a divisão celular fúngica. Embora seu uso tenha sido parcialmente substituído por antifúngicos mais modernos, a griseofulvina ainda possui relevância clínica em determinados contextos. A resistência à griseofulvina, antifúngico que interfere na formação do fuso mitótico, está relacionada a mutações em proteínas associadas aos microtúbulos, reduzindo a ligação do fármaco. Alterações na captação do fármaco e mecanismos de efluxo também foram descritos, especialmente em infecções dermatofíticas crônicas (Celia-Sanchez *et al.*, 2024).

3.6.3 Resistência a Antifúngicos Triazólicos de Nova Geração

Antifúngicos triazólicos de nova geração, como voriconazol, posaconazol e isavuconazol, apresentam espectro ampliado e maior afinidade pelo alvo molecular. No entanto, resistência cruzada tem sido observada, especialmente em *Aspergillus fumigatus*, associada a mutações específicas no gene CYP51A, combinadas a mecanismos regulatórios que aumentam a expressão do alvo. A resistência cruzada representa um desafio clínico significativo, uma vez que limita o uso sequencial desses fármacos (Taylor, 2023). 7

3.6.4 Resistência a Antifúngicos em Terapia Combinada

Embora a terapia combinada seja uma estratégia para retardar a resistência, adaptações celulares podem emergir, incluindo ativação de vias de estresse, remodelamento da parede celular e alterações metabólicas globais que conferem tolerância simultânea a múltiplos antifúngicos (Nuwamanya, 2023).

3.6.5 Biofilmes e Resistência Antifúngica

A formação de biofilmes representa um importante mecanismo de resistência fenotípica. Fungos organizados em biofilmes exibem maior tolerância aos antifúngicos devido à barreira física da matriz extracelular, à expressão diferencial de genes de resistência e à presença de células persistentes. Esse fenômeno é particularmente relevante em infecções associadas a dispositivos médicos, como cateteres e próteses (Malandrakis *et al.*, 2022).

3.7 Implicações Clínicas e Terapêuticas

A resistência antifúngica tem impacto direto na escolha do tratamento, na duração da terapia e no prognóstico clínico. O aumento da resistência limita as opções terapêuticas e reforça a necessidade de diagnóstico rápido, testes de sensibilidade antifúngica e uso racional desses fármacos (Zhang *et al.*, 2023).

3.8 Perspectivas Futuras

O enfrentamento da resistência antifúngica depende do desenvolvimento de novos antifúngicos com mecanismos de ação inovadores, do uso de terapias combinadas e da exploração de estratégias adjuvantes, como inibidores de bombas de efluxo e nanossistemas de liberação de fármacos. Além disso, a integração de abordagens genômicas, proteômicas e bioinformáticas pode acelerar a identificação de novos alvos terapêuticos (Wang *et al.*, 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência dos fungos aos antifúngicos representa um desafio crescente para a prática clínica e para a saúde pública global. A compreensão aprofundada dos mecanismos envolvidos é fundamental para orientar estratégias terapêuticas mais eficazes e retardar a disseminação de cepas resistentes. O avanço do conhecimento nessa área, aliado ao desenvolvimento de novas tecnologias e políticas de uso racional de antifúngicos, será determinante para o controle das infecções fúngicas no futuro.

8

REFERENCIAS

ALKEMADE, Joris A. et al. Learning from fungicide resistance: Evolutionary insights to guide RNAi-based control of fungal crop pathogens. *Fungal Biology Reviews*, v. 53, p. 100443, 2025.

CELIA-SANCHEZ, B. N. et al. Pan-azole-and multi-fungicide-resistant *Aspergillus fumigatus* is widespread in the United States. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 90, n. 4, p. e01782-23, 2024.

CERESINI, Paulo Cezar et al. Strategies for managing fungicide resistance in the Brazilian tropical agroecosystem: Safeguarding food safety, health, and the environmental quality. *Tropical Plant Pathology*, v. 49, n. 1, p. 36-70, 2024.

CORTAGA, Cris Q. et al. Mutations associated with fungicide resistance in *Colletotrichum* species: A review. *Phytoparasitica*, v. 51, n. 3, p. 569-592, 2023.

CORKLEY, Isabel; FRAAIJE, Bart; HAWKINS, Nichola. Fungicide resistance management: Maximizing the effective life of plant protection products. *Plant Pathology*, v. 71, n. 1, p. 150-169, 2022.

DE CHAVES, Magda Antunes et al. Fungicide resistance in *Fusarium graminearum* species complex. *Current Microbiology*, v. 79, n. 2, p. 62, 2022.

DORIGAN, Adriano Francis et al. Target and non-target site mechanisms of fungicide resistance and their implications for the management of crop pathogens. *Pest Management Science*, v. 79, n. 12, p. 4731-4753, 2023.

KARIM, Mohammad Mazharul et al. Fungicide resistance in *Colletotrichum fructicola* and *Colletotrichum siamense* causing peach anthracnose in China. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v. 203, p. 106006, 2024.

MALANDRAKIS, Anastasios A.; KAVROULAKIS, Nektarios; CHRYSIKOPOULOS, Constantinos V. Metal nanoparticles against fungicide resistance: alternatives or partners?. *Pest Management Science*, v. 78, n. 10, p. 3953-3956, 2022.

MALANDRAKIS, Anastasios A. et al. Fungicide resistance frequencies of *Botrytis cinerea* greenhouse isolates and molecular detection of a novel SDHI resistance mutation. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v. 183, p. 105058, 2022.

NUWAMANYA, Andrew M.; RUNO, Steven; MWANGI, Maina. Farmers' perceptions on tomato early blight, fungicide use factors and awareness of fungicide resistance: Insights from a field survey in Kenya. *PLoS one*, v. 18, n. 1, p. e0269035, 2023.

OLITA, Toto et al. Growers' perceptions and attitudes towards fungicide resistance extension services. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 6821, 2024.

PINTYE, Alexandra; BACSÓ, Renáta; KOVÁCS, Gábor M. Trans-kingdom fungal pathogens infecting both plants and humans, and the problem of azole fungicide resistance. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1354757, 2024.

TAYLOR, Nick P.; CUNNIFFE, Nik J. Modelling quantitative fungicide resistance and breakdown of resistant cultivars: designing integrated disease management strategies for *Septoria* of winter wheat. *PLOS Computational Biology*, v. 19, n. 3, p. e1010969, 2023.

THIND, T. S. New insights into fungicide resistance: a growing challenge in crop protection. *Indian Phytopathology*, v. 75, n. 4, p. 927-939, 2022.

WANG, Fei et al. Fungicide resistance in *Alternaria alternata* from blueberry in California and its impact on control of *Alternaria* rot. *Plant Disease*, v. 106, n. 5, p. 1446-1453, 2022.

WEBER, Roland WS; PETRIDIS, Antonios. Fungicide resistance in *Botrytis* spp. and regional strategies for its management in Northern European strawberry production. *BioTech*, v. 12, n. 4, p. 64, 2023.

YIN, Yanni et al. Fungicide resistance: Progress in understanding mechanism, monitoring, and management. *Phytopathology®*, v. 113, n. 4, p. 707-718, 2023.



ZHANG, Ya-Zhou et al. Genetic diversity of field *Fusarium asiaticum* and *Fusarium graminearum* isolates increases the risk of fungicide resistance. *Phytopathology Research*, v. 5, n. 1, p. 51, 2023.