

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LILIAN NASCIMENTO CORREIA DA COSTA
TACIANA NEVES DOS SANTOS
THAYNÁ KAROLINE ALVES VAZ CURADO

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO
DE FUNGOS HOSPITALARES E AS PERSPECTIVAS
DO CUIDADO FARMACÊUTICO**

RECIFE/2022

**LILIAN NASCIMENTO CORREIA DA COSTA
TACIANA NEVES DOS SANTOS
THAYNÁ KAROLINE ALVES VAZ CURADO**

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DE FUNGOS
HOSPITALARES E AS PERSPECTIVAS DO CUIDADO FARMACÊUTICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador (a): Prof. MSc. Dayvid Batista da Silva

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

C837a Costa, Lilian Nascimento Correia da
Abordagens terapêuticas no tratamento de fungos hospitalares e as
perspectivas do cuidado farmacêutico / Lilian Nascimento Correia da Costa,
Taciana Neves dos Santos, Thayná Karoline Alves Vaz Curado. Recife: O
Autor, 2022.

28 p.

Orientador(a): Me. Dayvid Batista da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Bertalha. 2. Basella Alba. 3. PANC. 4. Agroecologia. 5.
Desenvolvimento sustentável. 6. Agricultura familiar. I. Santos, Taciana
Neves dos. II. Curado, Thayná Karoline Alves Vaz. III. Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus por nos conceder saúde e determinação para concluir esse curso, não permitindo que o desânimo tomasse conta dos nossos corações em diversas dificuldades.

A nossa família e amigos por todo apoio, incentivo e compreensão em momentos difíceis ao longo desses cinco anos.

Ao nosso orientador Prof. MSc. Dayvid Batista da Silva por toda dedicação, empenho, paciência e disponibilidade do seu tempo em nos transmitir seu conhecimento e nos acalmar diante de toda ansiedade até a confecção desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto por toda orientação e dedicação em todo trajeto desse trabalho.

A todos os professores que fizeram parte do período da nossa graduação transmitindo todo conhecimento e experiência nos futuros profissionais de excelência. Sem o empenho e dedicação de todos nada disso seria possível.

Aos nossos colegas de aula e profissão que agregaram em conhecimento e companheirismo durante esses cinco anos de trajetória.

A todos que contribuíram de forma direta ou indiretamente para nosso desenvolvimento acadêmico, pessoal e profissional.

RESUMO

As infecções hospitalares representam uma preocupação global por causar sérias consequências. É comum abordar a gravidade das infecções bacterianas, mas os fungos também são importantes causadores de complicações nosocomiais, podendo atingir altas taxas de mortalidade. Várias leveduras e fungos filamentosos são recorrentes nos hospitais, no entanto, tem se relatado que mais de 90% das infecções sejam causadas por *Candida sp* e *Aspergillus sp*. O uso indiscriminado de antifúngicos nos hospitais é um importante fator que pode acarretar no aumento da resistência, sendo essencial a atuação do farmacêutico clínico. Frente a isso, o estudo teve como objetivo, destacar as abordagens terapêuticas no tratamento de fungos hospitalares sob a perspectiva do cuidado farmacêutico. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa da literatura, para tipo de estudo retrospectivo descritivo. Foram reunidos 30 artigos nos idiomas de língua portuguesa, inglesa e espanhol entre os anos de 2018 a 2022. Entendeu-se que o tratamento incorreto com antifúngicos nos hospitais podem agravar o quadro do paciente, com aumento da exposição a eventos adversos, além de possibilidade de aumentar a resistência antifúngica. Nesse contexto, as intervenções farmacêuticas na farmacoterapia e adoção de estratégias como um programa de stewardship voltado para antifúngicos e coordenado por um farmacêutico, podem contribuir para a promoção do uso racional dos antimicrobianos, resultando em melhora do prognóstico dos pacientes e consequente redução com custos hospitalares.

Palavras-chave: Infecções Fúngicas; Antifúngicos; Farmacêutico Clínico.

ABSTRACT

Hospital-acquired infections represent a global concern for causing serious consequences. It is common to address the severity of bacterial infections, but fungi are also important causes of nosocomial complications and can reach high mortality rates. Several yeasts and filamentous fungi are recurrent in hospitals, however, it has been reported that more than 90% of infections are caused by *Candida* sp and *Aspergillus* sp. The indiscriminate use of antifungal drugs in hospitals is an important factor that can lead to increased resistance, being essential the role of the clinical pharmacist. In view of this, this study aimed to highlight the therapeutic approaches in the treatment of hospital fungi from the perspective of pharmaceutical care. This is a narrative literature review, for retrospective descriptive study type. Thirty articles were gathered in the languages of Portuguese, English and Spanish language between the years 2018 to 2022. It was understood that incorrect treatment with antifungal drugs in hospitals can worsen the patient's condition, with increased exposure to adverse events, as well as the possibility of increasing antifungal resistance. In this context, pharmaceutical interventions in pharmacotherapy and the adoption of strategies such as a stewardship program focused on antifungals and coordinated by a pharmacist can contribute to the promotion of rational use of antimicrobials, resulting in improved prognosis of patients and consequent reduction in hospital costs.

Keywords: Fungal Infections; Antifungals; Clinical Pharmacist.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – <i>Candida sp.</i>	13
Figura 2 – <i>Aspergillus sp.</i>	15
Figura 3 – Estrutura química da anfotericina B.....	16
Figura 4 – Triazóis de primeira geração.....	17
Figura 5 – Triazóis de segunda geração.....	18
Figura 6 – Estruturas químicas das equinocandinas.....	19

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 - Atribuições Farmacêuticas.....	20
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABLC – Complexo Lipídico da anfotericina B

AI – Aspergilose Invasiva

AMIB – Associação de Medicina Intensiva no Brasil

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APC – Aspergilose Pulmonar Crônica

API – Aspergilose Pulmonar Invasiva

CAPA – COVID-19 Associada a Aspergilose Pulmonar

CCIH – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CCIRAS – Comissão de Controle das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FIP – Federação Internacional Farmacêutica

IFI – Infecção Fúngica Invasiva

IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

MIP – Medicamentos Isentos de Prescrição

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCIH – Programa de Controle de Infecção Hospitalar

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO	12
3.1 <i>Aspectos gerais dos fungos</i>	12
3.2 <i>Candida sp.</i>	13
3.3 <i>Aspergillus sp.</i>	14
3.4 <i>Tratamento farmacológico</i>	16
3.4.1 <i>Polienos</i>	16
3.4.2 <i>Azóis</i>	17
3.4.3 <i>Equinocandinas</i>	18
3.5 <i>O papel do farmacêutico</i>	19
4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares ou Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), representam uma preocupação global por causar consequências como o prolongamento da internação, perdas econômicas dos sistemas de saúde e piora das taxas de morbimortalidade. Para ser considerada IRAS, as infecções devem ter sido adquiridas após a admissão hospitalar do paciente e que tenha se manifestado durante a internação ou após a alta, mas que esteja relacionada com procedimentos hospitalares ou a internação. As Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são os locais com as maiores taxas de infecções, o que pode ser explicado pela frequência de micro-organismos patogênicos em contato com pacientes debilitados (CALUMBY et al., 2019).

Muito se olha para as infecções nosocomiais bacterianas, mas os fungos também podem ser responsáveis por IRAS e as altas taxas de mortalidade que causam, deveria ser motivo para remover as infecções fúngicas da lista de problemas negligenciados. De caráter oportunista, os fungos se tornam um problema quando entram em contato com pacientes imunodeprimidos, o que faz das UTIs, ambientes propícios para contaminação (WHO, 2022). Nesse ambiente, podem causar desde manifestações clínicas brandas como micoses cutâneas, até Infecções Fúngicas Invasivas (IFI), que se alastram no organismo do acometido, trazendo sérias consequências (CALUMBY et al., 2019).

As IFI estão se tornando recorrentes, havendo estimativas de que possam causar até 2 milhões de mortes. Várias leveduras e fungos filamentosos são frequentes em UTI, no entanto, tem se relatado que mais de 90% das infecções nosocomiais sejam causadas por *Candida sp* e *Aspergillus sp* (DEBERALDINI; SANTOS, 2021). A cada ano no mundo, somente a candidíase invasiva causa mais de 50.000 mortes e a candidemia é a quarta infecção mais recorrente em UTI. No Brasil, o número de ocorrência de candidemia alcança 2,5 casos a cada 1000 pacientes internados, enquanto os casos de aspergilose chegam a taxas de mortalidade entre 85 e 90%, embora os dados do Brasil sejam subestimados e somente ser possível saber da alta incidência a partir de estudos em hospitais (BRASIL, 2022a; ROCHA, 2019).

O que também contribui para a piora do cenário em relação às IFIs, é a variedade de fungos que já estão resistentes a terapia farmacológica e muito disso se

deve a falta de alternativas de classes de antifúngicos para combater as micoses sistêmicas, algo que se deve ao baixo investimento dos países (DEBERALDINI; SANTOS, 2021). O uso irracional dos antifúngicos é outro importante fator que influencia na seleção natural de cepas resistentes, o que acarreta na elevação da taxa de mortalidade dos pacientes. O desconhecimento do perfil de sensibilidade antes de iniciar a terapia, favorece as falhas terapêuticas e pode levar a remissão das micoses, por isso, ter um farmacêutico clínico no acompanhamento farmacoterapêutico pode ser um diferencial (SILVA et al., 2018; MAGALHÃES; FERNANDES, 2020).

O farmacêutico é o profissional que tem a bagagem necessária para atuar no combate a IRAS e na promoção do uso racional de antimicrobianos, segundo o Programa de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH). Sua atuação é indispensável para assegurar a qualidade assistencial, a redução da pressão seletiva e a redução de custos hospitalares, além de estabelecer e conduzir uma relação de cuidado centrada no paciente (SANTOS et al., 2020). Por isso, o presente trabalho buscou destacar as abordagens terapêuticas no tratamento de fungos hospitalares sob a perspectiva do cuidado farmacêutico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Destacar as abordagens terapêuticas no tratamento de fungos hospitalares sob a perspectiva do cuidado farmacêutico.

2.2 Objetivos específicos

- Apontar a incidência de infecções fúngicas nos pacientes hospitalizados;
- Indicar os erros de prescrição de antifúngicos na prática clínica;
- Demonstrar o papel do farmacêutico clínico na busca de ações de melhoria da farmacoterapia.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Aspectos gerais dos fungos

Fungos são micro-organismos eucariontes e heterótrofos que compreendem o Reino Fungi. Podem existir na forma leveduriforme e na forma filamentosa, sendo as leveduras caracterizadas por serem unicelulares e pela reprodução assexuada por brotamento, formando colônias com textura cremosa. Já os filamentosos são multicelulares, formam bolores em culturas e sua estrutura compreende o micélio, um conjunto de hifas que originam os esporos, que geram novos indivíduos e percorrem longas distâncias no ar devido a sua leveza. Há também fungos que são dimórficos, ou seja, são capazes de assumir a forma leveduriforme e a forma filamentosa (BOTELHO, 2021).

Assim como as bactérias, os fungos também podem desenvolver resistência ao tratamento, tendo como uma das principais causas o uso indiscriminado de antimicrobianos. Esse fator colabora com a seleção de cepas fúngicas que desenvolvem a capacidade de alterar o sítio de ação e a permeabilidade, dificultando assim a eficácia do tratamento (MAGALHÃES; FERNANDES, 2020). Nesse contexto de resistência, o teste de sensibilidade pode fornecer caminhos para direcionar ao tratamento correto. Esse teste consiste em avaliar a sensibilidade de espécies fúngicas a fim de verificar sua resposta a terapia farmacológica, o que faz dessa

atividade uma importante aliada na garantia da qualidade da farmacoterapia (CANASSA; CRUZ, 2019).

3.2 *Candida sp*

A levedura *Candida*, que também pode apresentar dimorfismo, é a principal causa de infecção nosocomial por fungos em UTI, correspondendo a 80% das infecções fúngicas registradas em hospitais terciários brasileiros (BAPTISTA et al., 2020). A *Candida albicans* é comum em ambiente hospitalar, mas também está presente na microbiota normal do corpo, estando na boca, garganta, vagina, intestino e pele, no entanto, não causa danos em condições de higiene do indivíduo. Quando há desequilíbrio imunológico, o fungo pode se aproveitar e invadir outros tecidos, ocasionando uma candidíase sistêmica e em casos mais graves pode afetar toda a corrente sanguínea, resultando em candidemia (WHO, 2022).

Além de comorbidades que causam a imunodepressão de pacientes, a infecção fúngica também pode ser contraída de forma exógena a partir de outros fatores inerentes ao ambiente hospitalar (BAPTISTA et al., 2020). Fatores relevantes na aparição de IFI podem ser procedimentos com cateter venoso central, tratamento antimicrobiano prolongado, uso de imunossupressores como corticóides e anticorpos monoclonais e tempo de prolongamento de estadia do paciente na UTI (OLIVGERIS et al., 2022). Além de *C. albicans*, vale frisar que as *C. não-albicans* também são importantes causadoras de infecções nosocomiais, constando na lista de patógenos fúngicos prioritários para guia de pesquisa, desenvolvimento e ações de saúde pública da OMS (WHO, 2022).

Figura 1 – *Candida sp*

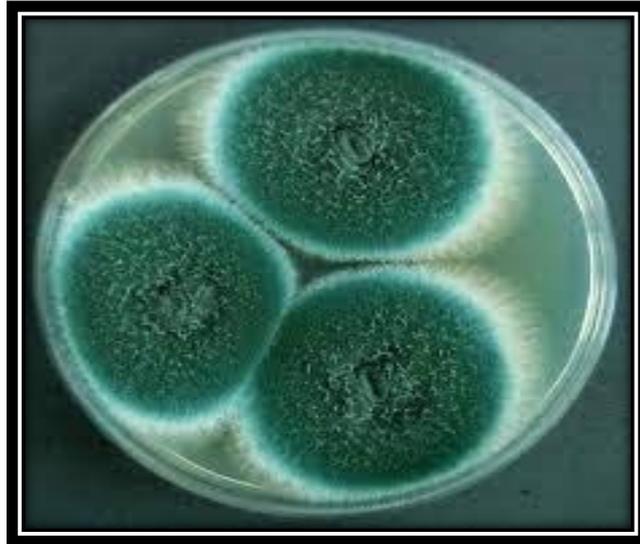


C. albicans figura no grupo crítico da lista da OMS, enquanto que espécies como a *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, constam no grupo de alta prioridade e a *C. krusei* no grupo de média prioridade (WHO, 2022). A variedade de espécies e o crescimento da incidência de infecções por *C. não-albicans* demanda atenção, pois a correta identificação no momento do diagnóstico influencia em um tratamento mais eficiente, já que alguns desses patógenos podem não responder ao tratamento farmacológico padrão para *C. albicans* (BAPTISTA et al., 2020; DEBERALDINI; SANTOS, 2021). A hemocultura é o padrão ouro para o diagnóstico, no entanto, outras amostras biológicas como urina e liquor podem ser consideradas, devido ao alto valor de hemoculturas falso-negativos (CANASSA; CRUZ, 2019).

A elevada taxa de mortalidade causada por candidemias é um problema de saúde pública que se agrava principalmente por conta do diagnóstico tardio e da resistência de algumas espécies aos antifúngicos. Uma espécie multirresistente é a *C. auris*, um fungo emergente em que 90% dos isolados apresentaram resistência ao fluconazol, anfotericina B ou equinocandinas, padrão que não é observado em outras *Candidas* (BRASIL, 2022b). A *C. auris* se espalha facilmente em ambientes de saúde se fixando em vários locais e objetos, além de possuir capacidade de adesão celular do hospedeiro, secreção de enzimas como fosfolipases e proteinases e formação de biofilmes, fatores que contribuem para uma alta virulência, embora estudos em animais indiquem que possuem menos virulência que a *C. albicans* (MACHADO; DALMOLIN; BRANDÃO, 2021).

3.3 *Aspergillus sp*

Aspergillus é um fungo filamentoso que juntamente com as *Candidas*, representa uma grave ameaça de saúde pública, causando IFI capazes de atingir uma taxa de mortalidade superior a 95% (DEBERALDINI; SANTOS, 2021). É também uma infecção oportunista que se aproveita de pacientes imunodeprimidos essencialmente, o que é um fator preocupante devido à alta circulação desse fungo nos hospitais brasileiros (JUNIOR et al., 2019). Não à toa, especificamente o *Aspergillus fumigatus* consta na lista de patógenos fúngicos prioritários do grupo crítico da OMS. O *A. fumigatus* tem natureza ubíqua, ou seja, é onipresente em vários ambientes e pode infectar um paciente internado em UTI a partir das vias respiratórias e se disseminar por outros órgãos, acarretando a aspergilose invasiva (AI) (WHO, 2022).

Figura 2 – *Aspergillus sp*

Fonte: lume.ufrgs.br

A AI é uma IFI que se caracteriza pela invasão do tecido pulmonar por *A. fumigatus* e que além de indivíduos imunocompetentes e neutropênicos, os principais fatores de risco associados a AI são aqueles que recebem transplantes de órgão sólido, indivíduos com HIV, Doença Obstrutiva Pulmonar Crônica (DPOC), influenza grave e alguns tipos de câncer. Esse fungo assim como outros como *A. flavus* e *A. niger* também pode causar Aspergilose Pulmonar Crônica (APC), que se trata de uma doença destrutiva que pode acarretar cavitação progressiva, fibrose e espessamento pleural. Tal condição afeta principalmente pacientes com estrutura pulmonar já debilitada por alguma condição patológica (GAGO; DENNING; BOWYER, 2018).

A aspergilose pulmonar necrosante crônica é outra manifestação grave que pode acometer pacientes imunodeprimidos e que passam por terapias imunossupressoras. Essa condição se caracteriza pela evolução dos sintomas de 1 a 3 meses, com aparição de cavidades ou nódulos e através de um exame histológico, é possível observar hifas presentes no parênquima pulmonar com tecido necrótico ou inflamação, podendo complicar condições como a tuberculose (GAGO; DENNING; BOWYER, 2018). O diagnóstico diferencial de AI e APC se dá através de tomografia computadorizada em pacientes com risco de desenvolver essas condições ou aqueles que estão com sintoma do trato inferior respiratório, mas que não responde a terapia antimicrobiana (KLUGE et al., 2021).

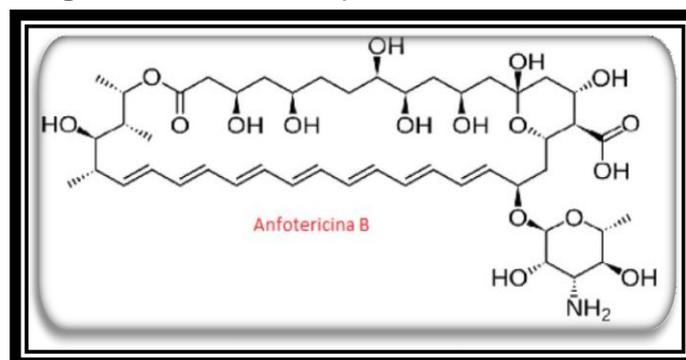
3.4 Tratamento farmacológico

Um dos problemas da farmacoterapia com antifúngicos é a limitada quantidade de fármacos disponíveis, pois há uma grande variedade de fungos nosocomiais e muitos estão ficando resistentes. São 3 as principais classes utilizadas no tratamento de IFI, sendo eles os polienos, azóis e as equinocandinas. Cada classe tem como alvo, diferentes sítios estruturais da célula fúngica (DEBERALDINI; SANTOS, 2021).

3.4.1 Polienos

O principal representante da classe é a anfotericina B (amfB), que tem ação fungicida contra micoses sistêmicas, agindo a partir da interação com o ergosterol da membrana plasmática dos fungos, ocasionando a formação de canais na membrana provocando extravasamento de íons e outros componentes celulares. Pode formar também grandes agregados membranosos, que matam o fungo pela extração do ergosterol da bicamada lipídica, tendo ação fungicida contra *Candida spp*, *Aspergillus fumigatus* e *A. Flavus*. O modo de ação único faz da amfB uma alternativa para reduzir as chances de resistência a partir da combinação com outros fármacos antifúngicos (DEBERALDINI; SANTOS, 2021).

Figura 3 – Estrutura química da anfotericina B



Fonte: Adaptado de DEBERALDINI; SANTOS (2021).

Devido à alta nefrotoxicidade da amfB desoxicolato, alternativas como a veiculação desse fármaco em formulações lipídicas são um diferencial por possuir toxicidade mais baixa, eficácia terapêutica maior e favorecer a possibilidade de usar doses maiores por tempo prolongado, fazendo dessas formulações uma boa estratégia de terapêutica em pacientes que ficam muito tempo internados. O complexo lipídico da anfotericina B (ABLC) é uma alternativa no combate às candidemias,

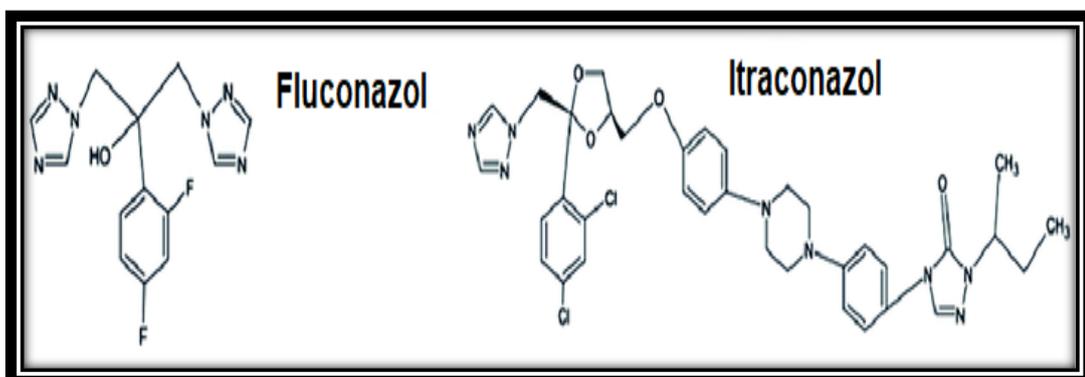
principalmente quando há potencial resistência da *Candida sp* ao fluconazol (BRASÍLIA, 2018).

3.4.2 Azóis

Essa classe farmacológica compreende os imidazóis e triazóis, no entanto, apenas os triazóis são utilizados na prática clínica para tratamento de IFI. Seus principais representantes são os fármacos de primeira geração fluconazol e itraconazol, e os fármacos de segunda geração voriconazol, posaconazol e isavuconazol. O alvo da ação dos triazóis é a enzima 14-alfa-desmetilase, que ao ser inibida interrompe a etapa de desmetilação do lanosterol e impede o caminho da biossíntese do ergosterol, que resulta em danos estruturais e funcionais do fungo, impedindo seu crescimento (DEBERALDINI; SANTOS, 2021).

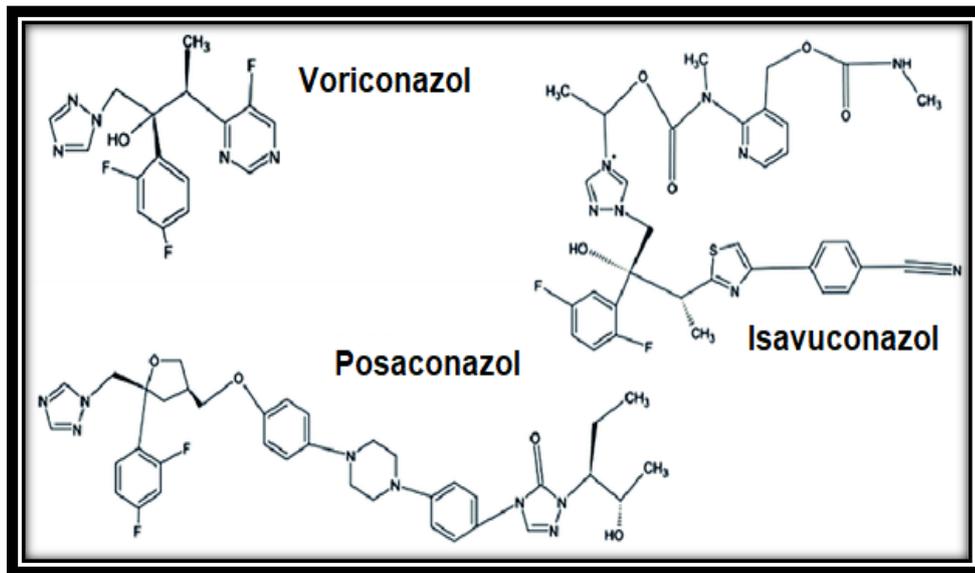
O fluconazol é o mais utilizado na prática clínica por exibir um alto perfil de segurança e é utilizado para tratar *Candida sp*, mas vale salientar que apresenta baixa atividade contra *C. glabrata* e nenhuma atividade contra *C. krusei*. O itraconazol também não apresenta atividade contra *C. krusei*, mas em contrapartida tem um espectro de ação maior que o fluconazol e atua contra *Candida sp* e *Aspergillus spp* (DEBERALDINI; SANTOS, 2021). O voriconazol é o tratamento de escolha para AI e o posaconazol tem atividade contra AI e candidíase disseminada, embora também tenha demonstrado eficácia na profilaxia antifúngica de pacientes neutropênicos e nos que passam por imunossupressão (SILVA; CAMPS; AGUADO, 2021). O isavuconazol é o mais recente inibidor da 14-alfa-desmetilase e tem indicação para AI (DEBERALDINI; SANTOS, 2021).

Figura 4 – Triazóis de primeira geração



Fonte: Adaptado de DEBERALDINI; SANTOS (2021).

Figura 5 – Triazóis de segunda geração



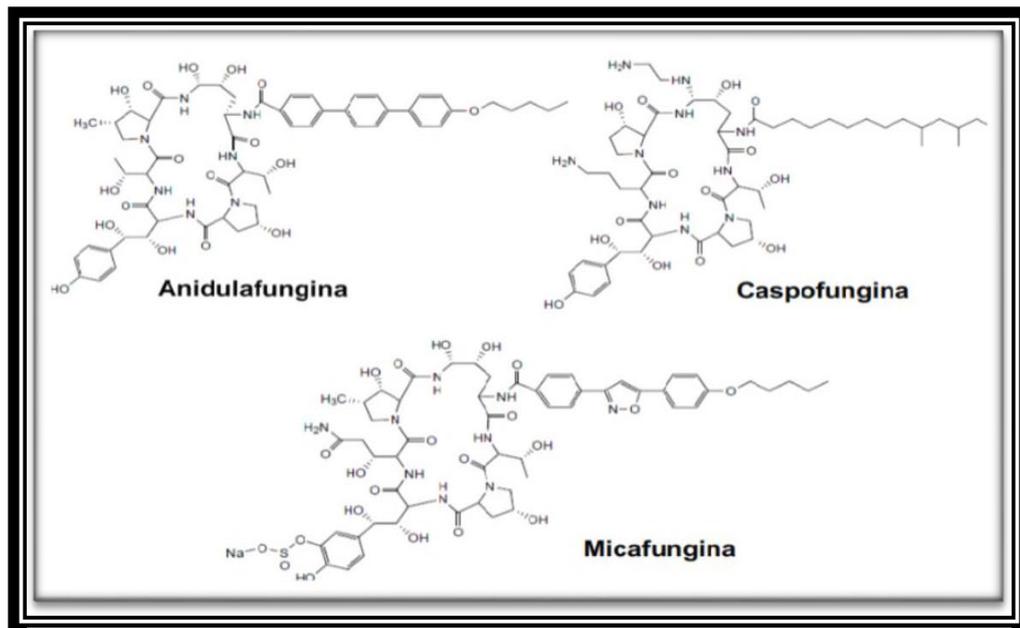
Fonte: Adaptado de DEBERALDINI; SANTOS (2021).

3.4.3 Equinocandinas

As equinocandinas são representadas pela caspofungina, micafungina e anidulafungina (Figura 3), possuindo como mecanismo de ação o bloqueio da síntese de B-Glucano, que são proteínas estruturais da parede celular fúngica que forma ligações cruzadas entre a quitina e as proteínas. É fungicida contra *Candida sp* e fungistática contra *aspergillus spp*, possuem amplo espectro contra IFIs e causam menos efeitos adversos por agir em uma estrutura que não existe nos seres humanos. Também apresentam um alto perfil de segurança e tolerabilidade, principalmente em pacientes críticos com candidemia e candidíase invasiva (SILVA; CAMPS; AGUADO, 2021).

A caspofungina pode ser usada como terapia profilática em pacientes neutropênicos com suspeita de infecção fúngica, além de ser uma alternativa para o tratamento de *Aspergillus spp* quando os triazóis não surtem efeito. A micafungina também tem ação profilática contra IFIs causadas por *Candida* em pacientes que passaram por procedimento de transplantes de células-tronco e apresenta indicação para crianças abaixo de 4 meses que sofrem com alguma candidíase. A anidulafungina, que foi incorporada em 2022 ao SUS, tem indicação contra as candidíases invasivas e candidemias e é linha de frente no tratamento do fungo multirresistente *C. auris* (DEBERALDINI; SANTOS, 2021; BRASIL, 2022b).

Figura 6 – Estruturas químicas das equinocandinas



Fonte: Adaptado de DEBERALDINI; SANTOS (2021).

3.5 O papel do farmacêutico

Diversas profissões passaram por modificações durante os anos especialmente no ramo farmacêutico com expansão de redes hospitalares e produção de medicamentos em larga escala por diversas indústrias, e visando obter maior contato com os pacientes inclusive em ambiente hospitalar na década de 1960 se deu início ao movimento denominado farmácia clínica do qual o farmacêutico é o responsável pelo controle e uso seguro do medicamento otimizando a farmacoterapia com entrevistas, consultas, acompanhamentos aos internados e discussões de casos clínicos com a equipe multidisciplinar (COLIN; NUTTI, 2022).

A resolução 675 de 31 de outubro de 2019 dispõe sobre as atribuições do farmacêutico clínico na UTI. Em 1980 com expansão da terapia intensiva no Brasil foi criado a associação de medicina intensiva no Brasil (AMIB), entretanto a farmácia clínica começou em 2008 integrando o profissional farmacêutico. Em 2010 a ANVISA reconheceu o farmacêutico como membro da equipe e sua importância de assistência próxima ao paciente internado. A Lei nº 13.021, a qual muda o conceito de farmácia no Brasil, possibilitou o farmacêutico a cuidar do paciente, por transformar drogarias em unidades de prestação de assistência farmacêutica e assistência à saúde (BRASIL, 2019).

O uso irracional de medicamentos tem gerado inúmeros prejuízos a saúde da população, podendo causar danos irreversíveis à saúde do paciente e quando abordado os antimicrobianos, a preocupação se agrava com a resistência e disposição de poucos tipos de classes farmacológicas. Tendo em vista essa complicação, o paciente admitido na unidade hospitalar tem suas possibilidades de tratamento reduzidas gerando diversas complicações podendo levar a óbito, por esse motivo o Ministério da Saúde instituiu o dia 05 de maio como dia nacional do uso racional de medicamentos para promover a campanha para conscientização dos riscos da automedicação (SANTOS et al., 2020).

Com objetivo de difundir a atuação farmacêutica a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Federação Internacional Farmacêutica (FIP) através de um manual em 2006 de prática farmacêutica para o atendimento ao paciente descrevendo as setes (competências) essenciais prestador de serviços farmacêuticos em uma equipe de saúde; ser capaz de tomar decisões, ser comunicador entre o prescritor e paciente; ser líder; gerenciar recursos materiais, financeiros e humanos; atualização profissional permanente e ser educador (BRASIL, 2019).

A resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013 regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico (Quadro 1), ampliando a atuação desse profissional além do gerenciamento de medicamentos na farmácia hospitalar, abrangendo a atuação em outros setores hospitalares, garantindo maior eficácia do tratamento e atenção centrada no paciente. A legislação estabelece os direitos e deveres como profissional da área conforme a necessidade da sociedade, com objetivo de prevenção e promoção da saúde, onde o cuidado é prestado ao paciente, família e comunidade para a garantia de melhor qualidade de vida (BRASIL, 2013).

Quadro 1 – Atribuições Farmacêuticas

Estabelecer e conduzir uma relação de cuidado centrada no paciente.
Desenvolver, em colaboração com os demais membros da equipe de saúde, ações para a promoção, proteção e recuperação da saúde, e a prevenção de doenças e de outros problemas de saúde.

<p>Participar do planejamento e da avaliação da farmacoterapia, para que o paciente utilize de forma segura os medicamentos de que necessita, nas doses, frequência, horários, vias de administração e duração adequados, contribuindo para que o mesmo tenha condições de realizar o tratamento e alcançar os objetivos terapêuticos.</p>
<p>Analisar a prescrição de medicamentos quanto aos aspectos legais e técnicos.</p>
<p>Realizar intervenções farmacêuticas e emitir parecer farmacêutico a outros membros da equipe de saúde, com o propósito de auxiliar na seleção, adição, substituição, ajuste ou interrupção da farmacoterapia do paciente.</p>
<p>Participar e promover discussões de casos clínicos de forma integrada com os demais membros da equipe de saúde.</p>
<p>Prover a consulta farmacêutica em consultório farmacêutico ou em outro ambiente adequado, que garanta a privacidade do atendimento.</p>
<p>Fazer a anamnese farmacêutica, bem como verificar sinais e sintomas, com o propósito de prover cuidado ao paciente.</p>
<p>Determinar parâmetros bioquímicos e fisiológicos do paciente, para fins de acompanhamento da farmacoterapia e rastreamento em saúde.</p>
<p>Avaliar resultados de exames clínico-laboratoriais do paciente, como instrumento para individualização da farmacoterapia.</p>
<p>Elaborar uma lista atualizada e conciliada de medicamentos em uso pelo paciente durante os processos de admissão, transferência e alta entre os serviços e níveis de atenção à saúde.</p>
<p>Fazer a evolução farmacêutica e registrar no prontuário do paciente.</p>
<p>Orientar e auxiliar pacientes, cuidadores e equipe de saúde quanto à administração de formas farmacêuticas, fazendo o registro destas ações, quando couber.</p>
<p>Solicitar exames laboratoriais, no âmbito de sua competência profissional, com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia.</p>

Avaliar, periodicamente, os resultados das intervenções farmacêuticas realizadas, construindo indicadores de qualidade dos serviços clínicos prestados.
Prevenir, identificar, avaliar e intervir nos incidentes relacionados aos medicamentos e a outros problemas relacionados à farmacoterapia.
Desenvolver ações para prevenção, identificação e notificação de incidentes e queixas técnicas relacionados aos medicamentos e a outras tecnologias em saúde.

Fonte: Adaptado de BRASIL (2013).

4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, da literatura, para tipo de estudo retrospectivo descritivo. Como primeira etapa, foi feito um levantamento bibliográfico, a fim de se obter todas as referências encontradas, de maior relevância, sobre o tema abordado. As referências utilizadas foram artigos científicos descritos nas bases de dados Scientific Eletronic Library online (Scielo), Pubmed, Revista Hospital Fungal Infection, Lilacs, Bvs, Science Direct e Portal Periódico Capes. Como critérios de inclusão utilizou-se 30 artigos publicados no período de 2018 a novembro de 2022, na língua portuguesa, inglesa e espanhol. Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: “fungos nosocomiais”, “Farmacêutico UTI IRAS”, “Farmacêutico antifúngicos”, “IRAS fungos”. Na língua inglesa “nosocomial fungi”, “Pharmaceutical care ICU”, “antifungal pharmaceutical”, “Fungal HAIs” e “Hongos hospitalarios” na língua espanhol. Foram excluídos os artigos que não estavam em consonância com o tema abordado, e os que não se encontravam dentro do período delimitado.

A partir deste levantamento foi realizada a contextualização para o problema e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa. A partir deste levantamento, foi elaborada uma revisão narrativa para estabelecer relações com as produções científicas anteriores, identificar temáticas recorrentes e apontar novas perspectivas, visando a construção de orientações práticas pedagógicas para definição de parâmetros de formação de profissionais da área de Ciências da Saúde.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do levantamento bibliográfico foi possível identificar 30 artigos sobre o tema abordado, no entanto, para melhores resultados e com estudos mais recentes, se fez necessário uma busca minuciosa referente a metodologia aplicada, onde foram avaliados além do tema abordado, os objetivos das pesquisas em análise e suas conclusões, sendo elencado 9 artigos que possuíram mais proximidade com o que foi delimitado nos objetivos da pesquisa.

Com isso, os achados literários relatam que as infecções por *Candida sp* são bastante comuns causando assim, sepse tardia em pacientes hospitalizados e embora o estudo de Braga et al. (2018), tenha apontado que a incidência não tenha variado em relação a outros estudos parecidos do mesmo período, durante a pandemia de Covid-19, houve um aumento da candidemia segundo os achados de Brandt et al. (2022). Foi constatado uma elevada incidência de candidemia em pacientes que também apresentavam o vírus, com destaque às espécies *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* naqueles pacientes com e sem covid, e a *C. krusei* a mais prevalente na infecção fúngica. Também foi destacado que esse aumento de casos pode estar associado ao uso excessivo de corticóides durante a pandemia.

Quanto à incidência de *Aspergillus sp*, Junior et al. (2019) ressaltou a dificuldade de se levantar os reais dados do Brasil, visto que não há notificação oficial, no entanto, os achados de diferentes hospitais brasileiros apontam a prevalência variando entre 3,2% a 57,9%, com destaque às espécies *A. niger*, *A. fumigatus* e *A. flavus*. Segundo Araújo e Neto (2021), a API ganhou destaque durante a pandemia devido a CAPA, embora se precise de mais estudos sobre a sua incidência em todo o mundo. Também foi apontada a alta recorrência de API em pacientes que fizeram uso prolongado de corticóides, naqueles com DPOC e nos submetidos a transplantes de órgãos, dados que coincidem com os mesmos achados de Lombana et al. (2019).

O aumento dos casos de IFIs nas últimas décadas, eleva a necessidade de atenção centrada no paciente internado, pois há um excesso de utilização de antifúngicos de forma inapropriada. Em escala global, a depender da infecção fúngica em questão, o uso irracional desses fármacos pode variar entre 7 a 74%. Pôde se constatar que as 3 principais classes de antifúngicos sistêmicos foram utilizadas de forma inadequadas. Os principais erros foram falta de indicação terapêutica, doses

não ajustadas, desconhecimento da epidemiologia local, não ajuste da terapia empírica e não modificação de terapia parenteral para oral (LOMBANA et al., 2019).

No estudo brasileiro de Moraes e Badin (2022) foi avaliado o uso de antifúngicos em UTI durante 3 anos (2019, 2020 e 2021) e se constatou que houve modificação na preferência de uso de classes farmacológicas. Em 2019, a amfB foi a mais consumida seguido de fluconazol, micafungina e amfB lipossomal. Em 2020 houve aumento no consumo de fluconazol, enquanto que em 2021 a micafungina foi a mais utilizada. Os dados apontam para uma falta de critério na escolha dos fármacos, além de que na lista de justificativas para a farmacoterapia, constaram alguns fatores de risco para IFIs, candidemias e suspeita de infecção por “outros fungos”, sem haver a devida identificação da espécie em questão.

A tendência de escolha pelas equinocandinas observadas no estudo de Moraes e Badin (2022), também pode indicar a preferência pela classe que tem amplo espectro, alto perfil de segurança e menos efeitos adversos. No entanto, já há uma relação das equinocandinas e aumento de padrão de resistência. Nesse contexto de erros de medicação em UTI, escolha por características farmacológicas, entre outros fatores relacionados aos medicamentos, a intervenção farmacêutica na farmacoterapia é indispensável (FERREIRA; FARIAS; NEVES, 2021). Segundo Barros et al. (2021), o acompanhamento farmacoterapêutico diminuiu em 78% a incidência dos erros de medicação, prevenindo chances de eventos adversos e aperfeiçoando a qualidade das prescrições.

Ferreira, Farias e Neves (2021) recomendaram que para promover o uso racional de antimicrobianos, deve-se utilizar o fármaco mais seguro, eficaz e que haja critérios técnicos para a escolha, considerando o diagnóstico prévio ou fatores que aumentam o risco de determinados patógenos. Trazendo os antifúngicos para o contexto, Lombana et al. (2019) sugeriu que além dessas medidas, deve haver educação em relação às IFIs, além da implementação de um programa de otimização de uso racional, tal como ocorre com os antibacterianos.

Castro et al. (2021) trouxe ações que asseguram o uso racional de antimicrobianos através do antimicrobial stewardship program (ASP) com resultados microbiológicos, clínicos e econômicos significativos. As estratégias para esse método consistem em auditoria prospectiva com sugestões e feedback, protocolo de restrição de dispensação, gestão do tempo de tratamento, descalonamento ou escalonamento do espectro de ação, terapia sequencial oral e outras descritas em protocolos

padronizados. Nesse caso, em todo o cenário apresentado, o farmacêutico é o profissional essencial na aplicação das sugestões junto a uma equipe multidisciplinar.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As IFIs constituem um grave problema de saúde pública que traz um grande desafio para os profissionais de saúde, muito se devendo ao fato de continuar sendo um problema negligenciado. As poucas alternativas de terapia farmacológica, facilitam o surgimento de cepas que podem dar origem a novos surtos de fungos multirresistentes. A falta de vigilância epidemiológica no Brasil impede o correto monitoramento desses agentes, que embora tenham caráter oportunista, costumam causar altas taxas de mortalidade quando o hospedeiro está com comprometimento imunológico.

A falta de diferenciação das espécies através de um diagnóstico precoce e falta de conhecimento do perfil epidemiológico dos fungos hospitalares, são potenciais fatores que podem levar a falhas do tratamento com antifúngicos, trazendo desafios extras no momento das intervenções farmacêuticas em UTI. É importante reforçar o quanto o farmacêutico é essencial para a promoção do uso racional de antifúngicos, no entanto, a escassez de informações sobre essa atuação no Brasil, demanda uma necessidade de mais estudos nacionais sobre a sua atuação no controle de IFIs.

7. REFERÊNCIAS

- Araújo, E. M.; Neto, R. G. L. Covid-19 Associada à Aspergilose pulmonar (CAPA): uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. 2021.
- Baptista Kcc et al. Infecções hospitalares por cândida sp. em pacientes internados em UTI. **Revista gestão e saúde**, 2020.
- Barros, M. E.; Gonçalves, L. G. Avaliação das intervenções farmacêuticas em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 561, 23 ago, 2021.
- Botelho, A. Os fungos como agentes patogênicos dos animais. Oeiras, Portugal: **Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária**, 2021.
- Braga, P. R.; Cruz, I. L.; Ortiz, I.; Barreiros, G.; Nouér, S. A.; Nucci, M. Secular Trends of Candidemia at a Brazilian Tertiary Care Teaching Hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 2018
- Brandt, F. P.; Sawazaki, J. A.; Bassetto, C. N. G.; de Almeida, G. B.; de Oliveira, B. C. R.; Tiba, P. H. Epidemiologia das candidemias durante o período de pandemia da covid-19 em hospital de ensino: dados preliminares. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 2022
- BRASIL, **Ministério da saúde. Secretária de atenção à saúde**. Anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva. DF, Brasília, 2022a.
- BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa no 01/2022. Confirmação de caso de Candida auris em Hospital de Pernambuco. DF, Brasília: 2022b.
- BRASIL. **Conselho Federal de Farmácia**. Resolução Nº 675, de 31 de outubro de 2019. Dispõe sobre atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências. Diário oficial da união, poder executivo, Brasília, DF, 2019.
- BRASIL. **Governo do Distrito Federal. Secretária de Estado de Saúde**. Portaria SES-DF Nº 1356 de 05 de dezembro de 2018. Diário Oficial do Distrito Federal, Nº 238 de 17 de dezembro 2018.
- BRASIL. **Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013**. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário oficial da união, poder executivo, Brasília, DF, 2013.
- Calumby, R. J. N.; Silva, J. A.; Silva, D. P.; Moreira, R. T.; Araújo, M. A.; Almeida, L. M.; Grillo, L. A.; Alvino, V. **Isolamento e identificação da microbiota fúngica anemófila em Unidade de Terapia Intensiva**. Curitiba, Brasil 2019.

Canassa, AL; CRUZ, DT. Incidência e perfil de suscetibilidade de candidemias de um hospital público em Mato Grosso do Sul, Brasil. **Rev. Bras. Pesq. Saúde, Vitória**, 21(4): 110-117, out-dez, 2019.

Castro, KM et al. Implantação de programa stewardship de antimicrobianos em hospitais de ensino: um projeto piloto. **Infarma ciências farmacêuticas**. v.33, 2021.

Colin, SL; Nutti, C. Intervenção Farmacêutica: descrição do papel do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. 2022.

Deberaldini, M; Santos J. **Infecções Fúngicas Invasivas: Aspectos Gerais e Tratamento**. São Paulo State University (UNESP), Araraquara, 2021.

Ferreira H.K.S., Farias L.B.N., Neves J.K.O. A importância do farmacêutico clínico no uso racional de antibióticos em unidades de terapia intensiva. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, vol. 10, n.2, pp.33-49. 30 setembro 2021.

Gago, S; Denning, DW; Bowyer, P. Pathophysiological aspects os Aspergillus colonization in disease. **Medical Mycology**, v. 57. 2019. Acesso: 10 out de 2022.

Junior, F; Barbosa, V; Cordeiro, L; Medeiros, C; Filho, A. Presença de Aspergillus em hospitais brasileiros: Uma revisão integrativa. **Journal of medicine in health promotion**, volume 4. 2019.

Kluge, S. et al. Aspergillosis: Emerging risk groups in critically ill patients. **Medical Mycology**, Volume 60, Issue 1, January 2022. Acesso: 20 out de 2022.

Lombana et al. Prescripción inapropiada de antifúngicos y la necesidad de programas para su uso racional. **Rev. chil. infectol., Santiago**, v. 36, n. 4, p. 403-413, agosto, 2019.

Machado, GS.; Dalmolin, TV.; Brandão, F. Candida auris – fungo emergente que ameaça a saúde global. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.1, p.9673-9681jan. 2021.

Magalhães J; Fernandes, G **Perfil de resistência de agentes de micoses oportunistas no brasil**. InterAm J Med Health. 2020.

Moraes, S. S. de; Badin, R. C. Perfil do uso de antifúngicos sistêmicos em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de alta complexidade. **Research, Society and Development**. v.11. 2022

Olivgeris, MP et al. Aumento da incidência de candidemia em pacientes críticos durante a pandemia da Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19). **Braz J Infect Dis**. 2022.

Rocha, S. Aspergillus fumigatus: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea. **Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo**, 2019.

Santos, F. Silva dos; Farias, F. DE S.; Costa, G. P.; Pinheiro, L. B. **Atuação do farmacêutico no controle do uso de antimicrobianos no âmbito hospitalar.** Curitiba, Brasil 2020.

Silva, A. C. DE S. E; Sousa, D. S. DE C.; Perraud, E. B. DE C.; Oliveira, F. R. DE A.; Martins, B. C. C. **Pharmacotherapeutic follow-up in a respiratory intensive care unit: description and analysis of results.** Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. 2018.

Silva, JT.; Camps, IR; Aguado, JM.; Evolução do la Infecção Fúngica Invasora en los últimos 30 anos. **Revista Iberoamericano de Micología.** 1130-1406 - Associação Española de Micología. Publicado por Elsevier España, 2021.

WHO. **Who fungal priority pathogens list to guide research, Development and Public Health Action;** World Health Organization: Geneva, 2022.