

SUSCETIBILIDADE ANTIFÚNGICA DE LEVEDURAS DO GÊNERO  
*Malassezia*

*Antifungal susceptibility of yeasts of the genus malassezia*

Como citar este artigo

Silva DP, Lessa ILP, Silva DNO, Dâmaso RCBA, Moreira RTF. Suscetibilidade antifúngica de leveduras do gênero *malassezia*. Rev Norte Mineira de enferm. 2019; 8(1): 01-09.



Autor correspondente

Davi Porfirio da Silva  
Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas  
daviporfirio14@hotmail.com

Davi Porfirio da Silva<sup>1</sup>, Itala Letice Pereira Lessa<sup>2</sup>, Danielly Nogueira de Oliveira Silva<sup>3</sup>, Rita de Cássia Beltrão Azevedo Dâmaso<sup>4</sup>, Rossana Teotônio de Farias Moreira<sup>5</sup>

1. Enfermeiro, Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1856-4512>;
2. Estudante de Graduação, Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0337-8717>;
3. Enfermeira, Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ensino na Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0565-7875>;
4. Médica Neonatologista, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0246-0142>;
5. Enfermeira, Doutora em Patologia Ambiental e Experimental, professora da Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0881-1997>.

As leveduras do gênero *Malassezia* estão presentes na microbiota de animais homeotérmicos, são comensais da pele, mas também são associadas a doenças. Nesse sentido, o objetivo desse estudo é analisar a produção científica sobre suscetibilidade a antifúngicos comerciais de espécies de leveduras do gênero *Malassezia* isoladas em humanos. Trata-se de uma revisão integrativa, com buscas nas bases BDNF, MEDLINE, LILACS, Scopus e Web of Science por meio dos termos *Malassezia* e *antifungal susceptibility*. Dos 164 artigos regatados, 13 foram incluídos. Os estudos mostram que os compostos azólicos apresentam melhores desempenhos nos testes de suscetibilidade antifúngica, enquanto a anfotericina B é o fármaco que mais mostrou resultados desfavoráveis, assim como as equinocanidinas. A ausência de padronização das condições apropriadas para realização dos testes de suscetibilidade é apontada como um fator que interfere negativamente nos testes. Logo, pondera-se que a limitação de informações justifica a necessidade de adequações nos testes sensibilidade antimicrobiana.

**Palavras-chave:** *Malassezia*; Suscetibilidade Antifúngica; Agentes Antifúngicos; Resistência Fúngica aos Antibióticos.

*Malassezia* yeasts are present in the microbiota of homeothermic animals, are skin eaters, but are also associated with diseases. In this sense, the objective of



this study is to analyze the scientific production on susceptibility to commercial antifungals of isolated *Malassezia* yeast species in humans. This is an integrative review, searching the databases BDNF, MEDLINE, LILACS, Scopus and Web of Science using the terms *Malassezia* and antifungal susceptibility. Of the 164 articles reviewed, 13 were included. Studies show that azole compounds perform better in antifungal susceptibility tests, while amphoteric B is the drug with the most adverse results, as are echinocandins. The lack of standardization of the appropriate conditions for conducting susceptibility tests is pointed as a factor that negatively interferes with the tests. Therefore, it is considered that the limited information justifies the need for adjustments in antimicrobial sensitivity tests.

**Descriptors:** *Malassezia*; Antifungal Susceptibility; Antifungal agents; Fungal Resistance to Antibiotics.

## INTRODUÇÃO

Os fungos representam um grupo de seres eucariontes, vasto e complexo, cada vez mais reconhecidos como ameaças emergentes, uma vez que podem atuar como modificadores do estado de saúde.<sup>1</sup> As leveduras do gênero *Malassezia* estão presentes na microbiota da pele e mucosa de humanos e em uma variedade de outros animais, sendo isolados principalmente de animais homeotérmicos.<sup>2,3,4,5</sup>

Essas leveduras são comensais da pele, mas também são associadas a vários distúrbios cutâneos e invasivos, como as infecções na corrente sanguínea.<sup>2</sup> Sabe-se que na pele saudável esses fungos extraem nutrientes essenciais para o crescimento sem causar doença, mas quando esse processo é alterado podem causar alterações dermatológicas.<sup>6</sup>

As complicações dermatológicas causadas por esses fungos incluem a pitíriase versicolor, dermatite seborreica, foliculite, dermatite atópica e psoríase.<sup>4,6</sup> Já as infecções invasivas ocorrem sobretudo em pacientes com nutrição parenteral total, imunocomprometidos, com longa permanência de internação hospitalar, em especial em Unidades de Terapia Intensiva; em bebês prematuros e com baixo peso (<1500 g), cuja disseminação e prognóstico podem ser influenciados pelo estado imunitário do indivíduo.<sup>6,7</sup>

A fisiopatologia das dermatoses desencadeadas por leveduras desse gênero é pouco conhecida e não há diretrizes aprovadas internacionalmente para o diagnóstico e tratamento de doenças de pele relacionadas à *Malassezia* spp.<sup>8</sup>

Único gênero na classe Malasseziomycetes, inclui 18 espécies documentadas, cuja espécie mais recente foi isolada a partir da pele de morcegos, e que se caracterizam por serem lipofílicas e de crescimento fastidioso,<sup>5,6,9</sup> sendo *M. Pachydermatis* a única espécie não lipodependente,<sup>9,10</sup> o que dificulta seu cultivo e manejo em laboratório, bem como sua detecção em meios de cultura habituais, sem suplementação lipídica. Nesse sentido, cabe destacar a necessidade de se realizar um diagnóstico rápido e assertivo, sobretudo das infecções fúngicas relacionadas a assistência à saúde que estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, com intento de se iniciar uma terapia rápida e efetiva.<sup>11</sup>

O objetivo do estudo foi analisar a produção científica sobre suscetibilidade a antifúngicos comerciais de espécies de leveduras do gênero *Malassezia* isoladas em humanos.

## MÉTODOS

Estudo bibliográfico, descritivo, tipo revisão integrativa, desenvolvido em seis etapas distintas, a saber: (I) identificação do tema e seleção questão de pesquisa; (II) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos; (III) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; (IV) avaliação dos estudos incluídos; (V) interpretação dos resultados; e (VI) síntese do conhecimento.<sup>12</sup>

A revisão integrativa permite sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. Fornece amplas informações sobre um assunto, combinando dados de literatura teórica e empírica, propiciando uma compreensão completa do tema de interesse.<sup>13</sup> Nesse sentido, a questão norteadora dessa revisão foi “Qual o perfil de suscetibilidade antifúngica das espécies de *Malassezia* relatado na literatura?”.

As buscas dos estudos foram realizadas, em maio de 2018, na Base de Dados de Enfermagem (BDENF), Sistema Online de Busca e Análise da Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus e Web of Science, através do Portal de Periódicos CAPES. Utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês *Malassezia* e a palavra-chave *antifungal susceptibility* intercalados pelo operador booleano AND. O uso dos descritores em língua inglesa justifica-se por ampliar os resultados, quando compara-se ao montante de estudos resgatados a partir das suas traduções em português e espanhol, ao passo que impede o resgate de publicações em duplicata.<sup>14</sup>

Incluíram-se artigos científicos disponibilizados na íntegra e que se avalia a suscetibilidade de leveduras do gênero *Malassezia* à antifúngicos comerciais. Excluíram-se estudos que avaliaram a suscetibilidade antifúngica de espécies animais, não humanos, e publicações em duplicata. Não houve recorte temporal e nem delimitação de idioma dos estudos que foram resgatados.

A busca nos bancos de dados, a partir da estratégia de busca pré-estabelecida, resultou no resgate de 164 estudos, distribuídos em número de 79 (48,17%) na Scopus, 52 (31,70%) na Web Of Science, 31 (18,90%) na Medline, 02 (1,21%) na LILACS e 0 (0,0%) na BDENF. Após leitura flutuante dos títulos e resumos, foram encaminhados para leitura integral dos textos apenas aqueles que atendessem aos critérios estabelecidos, com o intuito de confirmar sua inclusão. Selecionou-se 09 (5,48%) publicações, das quais as referências foram analisadas criteriosamente a fim de identificar estudos que não tenham sido contemplados a partir da estratégia da busca inicial, sendo selecionados 02 estudos.

Após sucessivas leituras seletivas dos artigos para coleta, para análise e interpretação dos dados e informações dos estudos, utilizou-se um instrumento, elaborado no programa *Microsoft Office Word*® 2010 a partir dos tópicos de interesse definidos, contemplando título; periódico e ano de publicação; objetivo do estudo; características do isolamento das espécies testadas; quantitativo, espécies e antifúngicos avaliadas; método de avaliação da suscetibilidade fúngica; principais resultados; conclusão e nível de evidência.

Para classificação dos níveis de evidência considerou-se: Nível 1: evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais; Nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa; Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; e Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas.<sup>15</sup>

A síntese do conhecimento foi realizada de forma descritiva por meio da discussão dos achados, possibilitando aos autores uma análise crítica dos estudos, comparação dos resultados e explorar lacunas no conhecimento e necessidades de pesquisas futuras. Utilizou-se estatística básica para caracterização dos estudos incluídos. Foram respeitados os aspectos éticos e legais, assegurando a autoria dos artigos incluídos nessa revisão por meio da citação e referência dos respectivos autores e estudos.

## RESULTADOS

Incluíram-se 11 (100%) estudos, sendo 9 (81,82%) provenientes da busca nos bancos de dados e 2 (18,18%) da busca manual na referência desses artigos, totalizando 13 estudos. Destes 10 (90,90%) foram publicados em inglês e 01 em espanhol (9,10%). Esses estudos foram realizados em países das Américas, Ásia e Europa, sendo 02 (18,18%) trabalhos, por país, produzidos na Argentina, Colômbia, Itália e Suíça, e 01 estudo realizado no Brasil, Índia e Kuwait. Esses artigos distribuem-se, quanto ao ano de publicação, entre os anos de 2006 e 2017, dos quais 04 (36,36%) artigos foram publicados em 2017, 3 (27,27) em 2014, 1 (9,10%) em 2013, 1 (9,10) em 2007 e 1 (9,10%) em 2006, evidenciando um aumento nos estudos desse tema nos últimos 4 anos.

Os trabalhos foram publicados em 08 periódicos internacionais diferentes. Considerando a classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) no quadriênio 2013-2017, 03 (27,27%) artigos foram publicados em periódicos Qualis A1, 5 (45,45) em revistas Qualis A2, 2 (18,18) em Qualis B1 e 1 (9,10%) em Qualis B2.

Ao analisar o objetivo e delineamento dos estudos dessa revisão inferiu-se que 100% dos estudos incluíram a avaliação *in vitro* de espécies de *Malassezia* a antifúngicos comerciais, por pelo menos um método de determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), no entanto 2 (18,18%) estudos preocuparam-se também, primariamente, em avaliar o desempenho dos meios de cultura utilizados, enquanto 1 (9,10%) estudo também descreveu um caso de fungemia em um recém-nascido prematuro.

Em relação a força de evidência, 10 (90,90%) estudos foram classificados com nível dois, já que se tratavam de estudos com delineamento experimental. No entanto, um estudo tratava-se de um relato de caso classificando-se no nível cinco de evidência. A tabela 1 apresenta a caracterização e síntese dos estudos incluídos nessa revisão, contemplando ano e país de publicação, método de avaliação da suscetibilidade, amostra, espécies e antifúngicos testados, síntese dos resultados e classificação do nível de evidência.

**Tabela 1-** Síntese dos estudos sobre a Suscetibilidade de *Malassezia* spp. à antifúngicos comerciais.

Ano e país do estudo	Método de avaliação da suscetibilidade	Amostras	Espécies	Antifúngicos	Nível de evidência
2017, Colômbia <sup>16</sup>	Microdiluição em caldo modificado (CLSI M27-A3) e Etest®	Pacientes com tinea versicolor, dermatite atópica e dermatite seborreica	20 isolados clínicos de <i>M. furfur</i>	Anfotericina B, itraconazol, cetoconazol e voriconazol	II
2014, Kuwait <sup>17</sup>	Etest®	Cultura sanguínea de 1 neonato pré-termo	<i>M. pachydermatis</i>	Anfotericina B, voriconazol, posaconazol, fluconazol, flucitosina e caspofungina	V
2014, Argentina <sup>18</sup>	Microdiluição em caldo modificado (CLSI M27-A3)	Pacientes humanos com diferentes patologias dermatológicas	73 isolados, 39 <i>M. furfur</i> , 20 <i>M. sympodialis</i> e 14 <i>M. globosa</i>	Fluconazol, cetoconazol, miconazol, voriconazol, itraconazol e anfotericina B	II

2015, Itália <sup>19</sup>	Microdiluição em caldo modificado (CLSI M27-A3)	Hemocultura de paciente com Infecção Sanguínea Sistêmica	84 isolados de <i>M. furfur</i>	Anfotericina B em formulações lipossômicas e de desoxicolato	II
2017, Argentina <sup>20</sup>	Microdiluição em caldo modificado (CLSI M27-A3) e difusão em disco	Pacientes humanos com diagnóstico de pitíriase versicolor, dermatite seborreica, foliculite e dermatite atópica.	50 isolados de <i>Malassezia</i> foram estudados, incluindo 30 <i>Malassezia furfur</i> , 10 <i>M. globosa</i> e 10 <i>M. sympodialis</i>	Fluconazol, voriconazol, cetoconazol, miconazol, itraconazol, anfotericina B e terbinafina	II
2017, Suíça <sup>21</sup>	Microdiluição em caldo modificado (CLSI M27-A3 e EUCAST)	Pacientes atendidos no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário de Zurique, Suíça	52 cepas de 13 espécies de <i>Malassezia</i> , sendo 24 cepas de <i>M. sympodialis</i> , 10 de <i>M. slooffiae</i> , 5 de <i>M. furfur</i> , 3 de <i>M. globosa</i> , 2 de <i>M. restringta</i> , 2 de <i>M. obtusa</i> , 1 de <i>M. dermatis</i> , 1 de <i>M. japonica</i> , 1 de <i>M. yamatoensis</i> , 1 de <i>M. nana</i> , 1 de <i>M. pachydermatis</i> , 1 de <i>M. cuniculi</i> e 1 <i>M. caprae</i>	Anfotericina B, caspofungina, griseofulvina, terbinafina, fluconazol, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, micafungina e anidulafungina	II
2017, Índia <sup>22</sup>	Microdiluição em caldo modificado (CLSI M27-A3)	Pacientes com pitíriase versicolor	<i>M furfur</i> (241), <i>M. globosa</i> (27), <i>M. restrita</i> (8), <i>M. obtusa</i> (7), <i>M. sympodialis</i> (5), <i>M. slooffiae</i> (1) e <i>M. japonica</i> (1)	Anfotericina B, cetoconazol, fluconazol, itraconazol e voriconazol	II
2014, Itália <sup>23</sup>	Microdiluição em caldo modificado (CLSI M27-A3)	Hemocultura de neonatos e pacientes pediátricos com Infecção Sanguínea Sistêmica	36 isolados de <i>M. furfur</i>	Anfotericina B, fluconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol	II
2013, Suíça <sup>24</sup>	Microdiluição em caldo modificado (CLSI M27-A3)	Pacientes com lesões de pitíriase versicolor	<i>M. globosa</i> (n = 29), <i>M. furfur</i> (n = 20), <i>M. sympodialis</i> (n = 18), <i>M. slooffiae</i> , (n = 2) e <i>M. restrita</i> (n = 1)	Sulfeto de selênio, piritiona de zinco, amorolfina miconazol, ciclopiroxolamina, tioconazol, cetoconazol, bifonazol, clotrimazol, terbinafina, voriconazol, posaconazol, albaconazol, ravuconazol, itraconazol e fluconazol.	II
2007, Brasil <sup>25</sup>	Microdiluição em caldo modificado	Pacientes com pitíriase versicolor	<i>M. furfur</i> (74), <i>M. sympodialis</i> (11), <i>M. obtusa</i> (8) e <i>M. globosa</i> (2)	fluconazol, itraconazol, cetoconazol e voriconazol	II
2006, Colômbia <sup>26</sup>	Microdiluição em caldo modificado	77 pacientes (vírus da imunodeficiência humana positivos e negativos) com patologias dermatológicas e 33 voluntários saudáveis.	200 isolados, 74 identificados como <i>M. globosa</i> , 50 <i>M. sympodialis</i> , 52 <i>M. furfur</i> , 16 <i>M. restrita</i> , 6 <i>M. obtusa</i> e 2 <i>M. pachydermatis</i>	Voriconazol, itraconazol e cetoconazol	II

Fonte: autores, 2019

Ao analisarem-se as características de determinação das Concentrações Mínimas de Inibição, constatou-se que 10 (90,90%) dos estudos usaram o teste de microdiluição em caldo modificado baseados nas diretrizes do Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI), divulgadas no documento M23-A31.<sup>27</sup> Um desses estudos baseou-se além, dessas diretrizes, nas recomendações do Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST). Essas instituições ainda não padronizaram os testes de suscetibilidade de *Malassezia spp.*, dadas as suas especificidades.<sup>19-20,21,23</sup> Dois estudos avaliaram as CMI por meio do Etest® e um estudo pelo método de difusão em disco. Em dois estudos a sensibilidade aos antifúngicos

foi avaliada por dois métodos concomitantes, o primeiro trabalho fez uso do método de microdiluição e Etest®,<sup>16</sup> enquanto o segundo avaliou por meio do teste de microdiluição e difusão em disco.<sup>20</sup>

Modificações no método de avaliação da CIM proposto pelo CLSI, que normatiza a avaliação da susceptibilidade antifúngica *in vitro* das espécies do gênero *Candida* e *Cryptococcus neoformans*, foram necessárias devido às suas complexas necessidades nutricionais e de características de crescimento das espécies de *Malassezia*.<sup>18-20,22,26</sup> A ausência de padronização das condições apropriadas para realização dos testes de susceptibilidade leva ao registro de variações significativas nos resultados das CIM, dificultando a comparação entre diferentes estudos podendo resultar em classificação errônea de susceptibilidade e impedindo que se discrimine isolados com e sem resistência a drogas.<sup>19,21,22-23</sup> As diferenças nos resultados de diferentes estudos pode ser atribuído ao uso de meios de cultura e suplementos de lipídeos diferentes que podem alterar o crescimento dos microrganismos e também permitir uma maior ou menor difusão dos antifúngicos no caso do Etest®.<sup>16</sup>

Em relação à origem das espécies testadas, todos os estudos fizeram isolamento de *Malassezia* spp. em seres humanos, dos quais 8 (72,72%) trabalhos fizeram o isolamento a partir de amostras cutâneas de pacientes doentes (tinea vesicular, dermatite atópica, dermatite seborreica e foliculite) e saudáveis, os outros 3 (27,27%) estudos isolaram os microrganismos testados a partir de hemoculturas de pacientes com infecções sanguíneas sistêmicas. Um estudo (9,10%) integrou em sua amostra espécies de *M. pachydermatis* isoladas a partir de lesões de otite em cães, não sendo consideradas nessa revisão.

Somando as amostras de todos os estudos, 971 isolados de treze espécies de *Malassezia* foram testadas quanto a susceptibilidade a 22 fármacos diferentes. As espécies mais avaliadas foram: *M. fufur* (09/81,81%), *M. sympodialis* (6/54,54%) e *M. Globosa* (6/54,54%), seguidas por *M. slooffiae* (3/27,27%), *M. restrita* (3/27,27%), *M. obtusa* (3/27,27%), *M. pachydermatis* (2/18,18%) e *M. japônica* (2/18,18%). Já *M. yamatoensi*, *M. nanda*, *M. cuniculi*, *M. caprae* e *M. dermatis*, cada uma dessas espécies, foram avaliadas em apenas um estudo (1/9,10%). Em relação aos fármacos, o mais testado foi voriconazol (10/90,90%), seguido por itraconazol (9 /81,81%), anfotericina B (8/72,72%), cetoconazol (8/72,72%), fluconazol (8/ 72,72%), posaconazol (4/36,36%), miconazol (3/27,27%), terbinafina (3/27,27%) e caspofugina (18,18%). Flucitosina, griseofulvina, micafungina, anidulafugina, sulfeto de selênio, piritiona de zinco, amorolfina, ciclopiroxolamina, tioconazol, bifonazol, clotrimazol, abaconazol e ravuconazol, cada um deles foi testado em apenas um estudo (1/9,10%).

Quanto a susceptibilidades dessas espécies e ao desempenho dos antifúngicos avaliados, percebeu-se que a maioria dos compostos azólicos apresentaram melhores desempenhos, com baixas concentrações de inibição pelos métodos de microdiluição e Etest® e bom desempenho pelo método de difusão em disco, para *M. fufur*,<sup>16,18,20,21,23,24,25,26</sup> *M. pachydermatis*,<sup>17,21,26</sup> *M. sympodialis*,<sup>18,20,21,24,25,26</sup> *M. globosa*,<sup>18,20,21,24</sup> *M. slooffiae*,<sup>21,24</sup>, *M. restrita*,<sup>21,24</sup> *M. obtusa*,<sup>21,26</sup> *M. dermatis*,<sup>21</sup> *M. japonica*,<sup>21</sup> *M. yamatoensis*,<sup>21</sup> *M. nana*,<sup>21</sup> *M. cuniculi*<sup>21</sup> e *M. caprae*.<sup>21</sup> Os fármacos com melhor desempenho desse grupo foram itraconazol, cetoconazol, voriconazol e posoconazol.<sup>16-24</sup>

Fluconazol é a grande exceção dos derivados azólicos, pois foram necessárias altas concentrações para inibição fúngica pelo método de microdiluição em caldo.<sup>17-24</sup> No entanto, esse fármaco apresentou os melhores resultados, quando comparado à outros fármacos, pelo teste de difusão em disco, pois o fluconazol mostrou os maiores diâmetros de zona de inibição.<sup>20</sup> Os altos valores de CMI para o fluconazol podem ser resultado da natureza hidrofílica da droga o que pode reduzir sua permeabilidade em *Malassezia* células, cujas membranas são muito ricas em lipídios.<sup>23</sup> Resultados semelhantes foram encontrados para a micafungina que no teste de difusão em disco apresentou bom desempenho, mas pelo método de microdiluição apresentou alta CMI.<sup>18,20</sup> A terbinafina foi outro fármaco que apresentou altas concentrações para CMI, no entanto foi o único antifúngico eficaz contra a espécie *M. caprae*.<sup>21</sup>

A anfotericina B mostrou resultados desfavoráveis,<sup>16,18,20,23</sup> tanto pelo método de microdiluição como pelo o Etest®, embora um estudo sinalize que esse fármaco pode ser uma alternativa ao tratamento de *M. pachydermatis* resistente. Observou-se que essa espécie foi susceptível à anfotericina B, voriconazol, posaconazol, mas mostrou sensibilidade reduzida ao fluconazol, flucitosina e caspofungina.<sup>17</sup> *M. pachydermatis* deve ser observada com atenção já que é capaz de crescer em meios de cultura convencionais sem o enriquecimento de lipídeos, podendo ser identificada erroneamente como *Candida* spp.<sup>17</sup>

Ademais, os resultados de um estudo in vitro sugerem que a Anfotericina B lipossomal foi a formulação mais ativa contra *M. furfur*, quando comparada a formulação com desoxicolato.<sup>19</sup> O uso clínico dessa formulação é relatado na literatura,<sup>17</sup> sobretudo para infecções fúngicas invasivas, por serem menos nefrotóxicas quando comparadas ao desoxicolato Amb.<sup>19</sup> O bom desempenho da anfotecina B lipossomal pode ser explicado pela presença abundante de lipídios na parede celular e na cápsula de *Malassezia* spp., facilitando a sua entrada.<sup>19</sup>

As equinocandinas anidulafungina, caspofungina e micafungina, bem como a griseofulvina, apresentaram valores muito elevados de CIM para todas as cepas testadas sugerindo uma resistência intrínseca de *Malassezia* spp.<sup>21</sup> Essa resistência já é relatada na literatura.<sup>17</sup> Ainda nesse estudo, duas espécies, *M. obtusa* e *M. caprae*, pareciam ser resistentes à maioria dos antifúngicos.<sup>21</sup> Embora outro estudo mostre que *M. obtusa*, assim como *M. sympodialis*, *M. slooffiae* e *M. japonica*, foram mais suscetíveis a derivados azólicos e a anfotericina B, enquanto *M. furfur*, *M. globosa* e *M. restricta* compreenderam o grupo menos suscetível.<sup>22</sup> Em concordância, *M. globosa* e *M. restrita* também mostram-se menos sensíveis a derivados azólicos em um estudo anterior.<sup>26</sup>

Ao compara a CIM de antifúngicos tópicos e sistemêmicos, um trabalho inferiu que as substâncias tópicas também foram ativas, mas fornecem maiores CIMs do que os compostos para uso sistêmico.<sup>24</sup> Esse fato pode estar relacionado com as falhas terapêuticas no tratamento antifúngico das dermatoses associadas à *Malassezia* que não é clinicamente eficaz em até um terço dos pacientes.<sup>21</sup>

É importante ressaltar que o tratamento tende a ser ineficaz, devido à natureza crônica e recorrente das infecções associadas a *Malassezia* spp., que geralmente inclui fármacos orais e tópicos, simultaneamente.<sup>16</sup> No esquema terapeutico antifungico para o tratamento de doenças associadas a *M. furfur*, por exemplo, é recomendado uso de azóis tópicos ou orais, conforme quadro clínico, e para infecções sistêmicas o uso de cetoconazol, itraconazol, fluconazol ou anfotericina B.<sup>24</sup> Cabe lembrar que anfotericina B e fluconazol não obtiveram bom desempenho quanto a CIM nos estudos analisados nessa revisão.

A limitação de informações sobre a suscetibilidade das espécies de *Malassezia* aos diversos agentea antifúngicos e ausência de estudos que correlacionem a suscetibilidade *in vitro* e *in vivo* justificam a necessidade de adequações nos testes e mais estudos sobre o tema, sobretudo estudos multicêntricos, com o intento de desenvolver-se diretrizes terapêuticas.<sup>18-19,21,23</sup> Além disso, os mecanismos moleculares de resistência de *Malassezia* spp. devem ser abordados.<sup>19</sup> Esses estudos são de extrema importância, pois *Malassezia* spp. permanece provavelmente subdiagnosticada, por não cresce rotineiramente nas culturas usuais.<sup>28</sup>

Esse estudo limita-se, pois os resultados analisados são provenientes de diferentes métodos de avaliação, com adpatações metodológicas diversas, impedindo comparações rigorosas dos valores de Concentração Mínima Inibitória para cada substância e espécie.

## CONCLUSÃO

Embora ecassa, a literatura analisada nessa revisão incluiu estudos produzidos na última década nos continentes americano, europeu e asiático, sobre a avaliação da suscetibilidade *in vitro* *Malassezia* spp. à antifúngicos comerciais, por três métodos de determinação da Concentração Inibitória Mínima. Esses trabalhos evidenciam o bom desempenho dos compostos azólicos frente às diferentes espécies do gênero, com exceção do fluconazol que apresenta altas concentrações inibitória. A anfotericina B mostrou resultados desfavoráveis, embora a sua formulação lipossomal tenha sido mais ativa. Essas leveduras parecem possuir resistência intrínseca às equinancinidinas.

Cabe destacar a dificuldade encontrada de compara-se os seus resultados da suscetibilidade dessas espécies de gênero, uma vez que não há uma padronização dos testes de suscetibilidade. Nesse contexto, pondera-se que a limitação de informações justifica a necessidade de adequações nos testes e a intensificação de estudos sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

- 1- Dupuy AK, David MS, Li L, Heider TN, Peterson JD, Montano EA, et al. Redefining the Human Oral Mycobiome with Improved Practices in Amplicon-based Taxonomy: Discovery of *Malassezia* as a Prominent Commensal. *Plos One*. 2014 mar;9(3):e90899. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090899>.
- 2- Theelen B, Carfacharia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med mycol* [internet]. 2018 apr [cited 2018 mai 30];56:S10–S25. Available from: [https://academic.oup.com/mmy/issue/56/suppl\\_1](https://academic.oup.com/mmy/issue/56/suppl_1).
- 3- Wu G, Zhao H, Li C, Rajapakse MP, Wong WC, J Xu J, et al. Genus-Wide Comparative Genomics of *Malassezia* Delineates Its Phylogeny, Physiology, and Niche Adaptation on Human Skin. *Plos Genetics*. 2015 nov;11(11):e1005614. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005614>.
- 4- Cabañes FJ. *Malassezia* Yeasts: How Many Species Infect Humans and Animals? *PLoS Pathog*. 2014 feb;10(2):e1003892. Doi: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003892>
- 5- Kistowska M, Fenini G, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Bosshard P. *Malassezia* yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling. *Exp dermatol*. 2014 dec;23(12):884–889. Doi: <https://doi.org/10.1111/exd.12552>
- 6- Velegraki A, Cafarchia C, Gaitanis G, Iatta R, Boekhout T. *Malassezia* Infections in Humans and Animals: Pathophysiology, Detection, and Treatment. *PLoS Pathog*. 2015 jan;11(1):e1004523. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004523>
- 7- Gaitanis G, Velegraki A, Magiatis P, Pappas P, Bassukas ID. Could *Malassezia* yeasts be implicated in skin carcinogenesis through the production of aryl-hydrocarbon receptor ligands? *Hipóteses Med* [internet]. 2011 jul [cited 2018 mar 25];77(1):47-51. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-9877\(11\)00122-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-9877(11)00122-8).
- 8- Hald M, Maiken AC, Else SL, Rune L, Erik FK, Saunte DML. Evidence-based Danish Guidelines for the Treatment of *Malassezia*-related Skin Diseases. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2015 jan [cited 2018 mai 30];95(1):12-9. Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-1825>.
- 9- Lorch JM, Palmer JM, Vanderwolf KJ, Schmidt KZ, Verant ML, Weller TJ, Blehert DS. *Malassezia vespertilionis* sp. nov.: a new cold-tolerant species of yeast isolated from bats. *Persoonia* [internet]. 2018 feb [cited 2018 mar 30];41:56–70. Available from: <http://repository.naturalis.nl/document/654583>.
- 10- Thayikkannu AB, Kindo AJ, Veerarahavan M. Fungal prophylaxis in neonates: a review article. *Adv neonatal care* [Internet]. 2014 feb [cited 2017 dec 31];14(1):17-23. Available from: <http://www-periodicos-capes-gov-br.ez9.periodicos.capes.gov.br/>.
- 11- Ruiz LS, Pereira VBR. Importância dos fungos no ambiente hospitalar. *Bol Inst Adolfo Lutz* [Internet]. 2016 jan-dez [cited 2018 mar 30];2016 26(U): art.2. Available from: [http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfolutz/publicacoes/bial/bial\\_26/26u\\_art-2.pdf](http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfolutz/publicacoes/bial/bial_26/26u_art-2.pdf).
- 12- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto enferm* [Internet]. 2008 dec [cited 2018 May 29];17(4):758-764. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en)
- 13- Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Integrative Review versus Systematic Review. *Rev Min Enferm* [Internet]. 2014 jan/mar [cited 2018 May 29];18(1):1-260. Available from: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>
- 14- Silva DP, Nunes JBB, Moreira RTF, Costa LC. Primeiros socorros: objeto de educação em saúde para professores. *Rev enferm UFPE on line* [Internet]. 2018 mai [cited 2018 May 29];12(5):1444-53. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/234592/28912>.
- 15- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein* [Internet]. 2010 jan [cited 2018 May 29];8(11):102-6. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>.
- 16- Galvis-Marína JC, Rodríguez-Bocanegra MX, Pulido-Villa AP, Castañeda-Salazara MR, Celis-Ramírezb AM, Linares-Linares MY. Actividad antifúngica *in vitro* de azoles y anfotericina B frente a *Malassezia furfur* por el método de microdilución M27-A3 del CLSI y Etest®. *Rev Iberoam micol* [Internet]. 2017 abril–june [cited 2018 May 29];34:89-93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140616300560>.
- 17- Al-Sweih N, Ahmad S, Joseph L, Khan S, Khan Z. *Malassezia pachydermatis* fungemia in a preterm neonate resistant to fluconazole and flucytosine. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2014 mai [cited 2018 May 29];5:9-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936403>.

- 18- Rojas FD, Sosa MDLA, Fernández MS, Cattana ME, Córdoba SB, Giusiano GE. Antifungal susceptibility of *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis*, and *Malassezia globosa* to azole drugs and amphotericin B evaluated using a broth microdilution method. *Sabouraudia* [Internet]. 2014 aug [cited 2018 May 29];52(6), 641-646. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24965946>.
- 19- Iatta R, Immediato D, Montagna MT, Otranto D, Cafarchia C. In vitro activity of two amphotericin B formulations against *Malassezia furfur* strains recovered from patients with bloodstream infections. *Med Mycol* [Internet]. 2015 apr [cited 2018 May 31];53(3):269-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25631480>.
- 20- Rojas FD, Córdoba SN, Sosa MLA, Zalazar LC, Fernández MS, Cattana ME. Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* yeast: comparison of two different methodologies. *Mycosis*. 2016 sept;60(2):104-111. Doi: <https://doi.org/10.1111/myc.12556>.
- 21- Leong C, Buttafuoco U, Glatz H, Bosshard PP. Antifungal Susceptibility Testing of *Malassezia* spp. with an Optimized Colorimetric Broth Microdilution Method. *J Clin Microbiol*. 2017 jun;55(6):1883-1893. Doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00338-17>.
- 22- Sharma A, Rabha D, Ahmed G. In vitro antifungal susceptibility of *Malassezia* isolates from pityriasis versicolor lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Mar-Apr;83(2):249-251. Doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.193617>.
- 23- Iatta R, Immediato D, Montagna MT, Otranto D, Cafarchia C. In vitro antifungal susceptibility of *Malassezia furfur* from bloodstream infections. *Med Mycol*. 2015 abr;53(3):269-274. Doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myu089>.
- 24- Carrillo-Muñoz AJ, Rojas M, Tur-Tur C, Los Angeles Sosa H, Díez GO, Espada CM, Payá MJ et al. In vitro antifungal activity of topical and systemic antifungal drugs against *Malassezia* species. *Micoses*. Sept 2013;56(5):571-5. Doi: <https://doi.org/10.1111/myc.12076>.
- 25- Miranda KC, Araújo CR, Costa CR, Passos XS, Fernandes OFL, Silva MRR. Antifungal activities of azole agents against the *Malassezia* species. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Mar 2007[cited 2018 May 29];29(3):281-4. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924-8579\(06\)00431-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924-8579(06)00431-6).
- 26- Rincón S, Cepero de García MC, Espinel-Ingroff A. A Modified Christensen's Urea and CLSI Broth Microdilution Method for Testing Susceptibilities of Six *Malassezia* Species to Voriconazole, Itraconazole, and Ketoconazole. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2006 sept [cited 2018 May 29]; 44 (9): 3429-31. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=16954293>.
- 27- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard—Third Edition. CLSI document M27-A3 (ISBN 1-56238-666-2). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2008. Available from: <http://star.sstir.cn/upload/attach/attach20090828093456pyyz6w48nl.pdf>.
- 28- Oliveri S, Trovato G, Betta P, and Romeo MG, Nicoletti L. *Malassezia furfur* fungaemia in a neonatal patient detected by lysis-centrifugation blood culture method: first case reported in Italy. *Mycoses*. 2011 sep;54(5):e638-40. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01955.x>.