

---

# Uso de fungicidas na agricultura e resistência a antifúngicos na clínica médica

---

**Juliana Possatto TAKAHASHI<sup>1</sup>, Marcia de Souza Carvalho MELHEM<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências - Coordenadoria de Controle de Doenças-Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo*

*<sup>2</sup>Núcleo e micologia – Centro de Parasitologia e Micologia- Instituto Adolfo Lutz*

Os compostos azólicos são substâncias químicas usadas na prática médica para tratamento de infecções fúngicas e, também, utilizadas como fungicidas na agricultura<sup>1</sup>. Na década de 90, a resistência adquirida aos fármacos azólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, etc.) era incomum em leveduras. Desde então, é crescente o número de citações sobre ocorrência de cepas resistentes a um, ou mais, desses medicamentos. As razões para a emergência desse fenômeno com grande implicação clínica são apenas, parcialmente, conhecidas. Dentre as hipóteses mais plausíveis estão aquelas relacionadas ao uso frequente de fluconazol em esquemas profiláticos, pré-emptivos ou terapêuticos. De modo similar, o uso amplo de fungicidas agrícolas poderia exercer pressão seletiva em isolados fúngicos presentes no meio ambiente exposto a esses compostos.

Em 2008, o Brasil ultrapassou os Estados Unidos e assumiu o posto de maior mercado mundial de agrotóxicos. Em 2010, o consumo de agrotóxicos no Brasil teve acréscimo no ano de 190% e os fungicidas corresponderam a 14% nesse mercado<sup>2</sup>. De acordo com a FAO (2008)<sup>3</sup>, o consumo de fungicidas

atingiu uma área potencial de, aproximadamente, 800 mil hectares. Os números apontam o uso amplo de ingredientes ativos como fungicidas em áreas de plantação de hortaliças no Brasil, podendo ser 8 a 16 vezes maior nessa produção do que o utilizado na cultura da soja. Isso indica que, cerca de 20% da comercialização de fungicidas no Brasil destinam-se ao uso em plantações de hortaliças consumidas pela população<sup>4</sup>. O aumento do uso de agrotóxicos na agricultura causa contaminação residual do solo com esses produtos. Quando os agrotóxicos são aplicados, existe a possibilidade dessas substâncias químicas exercerem alguns efeitos em microorganismos não necessariamente aqueles para os quais foi destinada a sua aplicação, inclusive aqueles da microbiota de solo<sup>5</sup>. A exposição ambiental a componentes azólicos abre caminho para a seleção e multiplicação de fungos resistentes a esses compostos<sup>6</sup>. Assim, isolados resistentes podem ser inalados ou ingeridos ou, ainda, introduzidos por traumatismos em indivíduos que trabalham em plantações ou vivem próximo a essas áreas. Desse modo, poderiam ser justificadas muitas infecções causadas por cepas resistentes a tratamento antifúngico com fármacos azólicos. De modo

curioso, a transmissão pessoa a pessoa de cepas com reduzida sensibilidade ao fluconazol, durante tratamento médico, é praticamente impossível, de modo a apoiar a hipótese da seleção ambiental de cepas resistentes pós-exposição a compostos azóis.

Alguns estudos mostraram correlação entre cepas ambientais e clínicas, tendo os dois grupos de cepas o mesmo perfil de resistência a compostos azólicos. Em particular, cepas de *Aspergillus* spp., fungo filamentoso amplamente distribuído em meio ambiente possuem resistência cruzada (a ambos: fármacos e fungicidas azólicos) e esse fato impacta o tratamento de pacientes com aspergilose bronco pulmonar alérgica ou outras formas de aspergilose<sup>7,8,9</sup> Por estas razões a avaliação contínua da ocorrência de fungos em locais submetidos à aspersão de fungicidas, que apresentem fenótipos resistentes a compostos azólicos e, ainda, a busca da origem dessa resistência são procedimentos relevantes para a epidemiologia da resistência clínica nas micoses muco-cutâneas e invasivas. Contribuir para o conhecimento da microbiota de meio ambiente agrícola pode gerar subsídios para medidas preventivas de âmbito clínico e condutas terapêuticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trösken ER, Adamska M, Arand M, Zarn JA, Patten C, Völkel W, Lutz WK. Comparison of lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase (CYP51) of human and *Candida albicans* for inhibition by different antifungal azoles. *Toxicology*. 2006; 228(1): 24-32.
2. SINDAG. Sindicato Nacional das Indústrias de Defensivos Agrícolas; Anais do Workshop: Mercado Brasileiro de Fitossanitários; Avaliação da Exposição de Misturadores, Abastecedores e Aplicadores de Agrotóxicos. Brasília: 28/04/2009
3. Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura – FAO/STAT. Database Results. [on line]. Disponível em: <http://faostat.fao.org/site/291/default.aspx>.
4. Almeida VES, Carneiro FE, Vilela NJ. Agrotóxicos em hortaliças: segurança alimentar, riscos socioambientais e políticas públicas para promoção da saúde. *Tempus Actas de Saúde Coletiva*. 2009; 3(4):84-99.
5. Wardle DA, Parkinson D. Effects of three herbicides on soil microbial biomass and activity. *Plant and Soil*. 1990; 122: 21-28.
6. Yang YL, Lin CC, Chang TP, Lauderdale TL, Chen HT, Lee CF, et al. Comparison of human and soil *Candida tropicalis* isolates with reduced susceptibility to fluconazole. *PloS one*. 2012; 7(4): e34609.
7. Snelders E, Huis in't Veld RA, Rijs AJMM, Kema GHJ, Melchers WJG, Verweij PE. Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. *Appl Environ Microbiol*. 2009; 75(2):4053-4057.
8. Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use?. *The Lancet infectious diseases*. 2009; 9(12): 789-795.
9. Mortensen KL, Mellado E, Lass-Flörl C, Rodriguez-Tudela JL, Johansen HK, Arendrup, MC. (2010). Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and other aspergilli in Austria, Denmark, and Spain. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010; 54(11): 4545-4549.