Terapia antimicrobiana contra *Conidiobolus lamprauges* (*Neoconidiobolus lamprauges*)

Antimicrobial Therapy against Conidiobolus lamprauges *(*Neoconidiobolus lamprauges*)*

Eugênio Miranda Soares[1], Lara Baccarin Ianiski[2], Andressa Alves do Amaral[3], Bruna Gross[4], Isabelle Carneiro Rizzatti[5], Caroline Quintana Braga[6], Daniela Isabel Brayer Pereira[7], Sônia de Avila Botton[8]

[1] Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil · ROR: https://ror.org/01b78mz79 · ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0987-0122
[2] Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil · ROR: https://ror.org/01b78mz79 · ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4992-3610
[3] Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil · ROR: https://ror.org/01b78mz79 · ORCID: https://orcid.org/0009-0006-3988-1871
[4] Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil · ROR: https://ror.org/01b78mz79 · ORCID: https://orcid.org/0009-0006-2292-0790
[5] Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil · ROR: https://ror.org/01b78mz79 · ORCID: https://orcid.org/0009-0009-4374-5815
[6] Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil · ROR: https://ror.org/05msy9z54 · ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1481-9829
[7] Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil · ROR: https://ror.org/05msy9z54 · ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4374-677X
[8] Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil · ROR: https://ror.org/01b78mz79 · ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8855-9217 · autoria correspondente: sabott20@gmail.com

ESTE CAPÍTULO		PROGRAMA E CICLO	
DOI	https://doi.org/10.56365/nh9xg184	Área editorial	6 · Ciências biológicas, ambientais, agrárias e da terra
Recebido em	09/09/2026	Ciclo editorial	2026.2
Aceito em	03/11/2026	Extensão	21 páginas
Publicado online	13/11/2026	Consolidação	Janeiro-fevereiro de 2027
Versão	v1	e-book consolidado	Ciências biológicas, ambientais, agrárias e da terra, v. 1 · https://doi.org/10.56365/32gm7427
Idiomas	Português - English	ISBN da obra	-
Licença	CC BY 4.0	Avaliação	Por pares · 03/11/2026

Bloco preenchido pela equipe editorial. Não escreva nesta área. A área pode ser remanejada quando houver maior aderência a outro volume.

COMO CITAR

AGORA	Soares, E. M., Ianiski, L. B., Amaral, A. A. do, Gross, B., Rizzatti, I. C., Braga, C. Q., Pereira, D. I. B., & Botton, S. de A. (2026). Terapia antimicrobiana contra *Conidiobolus lamprauges* (*Neoconidiobolus lamprauges*). In Scientia International Open Books: Ciências biológicas, ambientais, agrárias e da terra, ciclo editorial 2026.2. Scientia International Press. https://doi.org/10.56365/nh9xg184
DEPOIS	*Ao fim do ciclo o capítulo é reunido em um e-book consolidado e a referência passa a trazer o título definitivo da obra, a organização, o ISBN e o intervalo de páginas. O DOI do capítulo e a data desta publicação não mudam.*

Resumo

A conidiobolomicose é uma infecção fúngica emergente que acomete seres humanos e diversas espécies animais, caracterizada por elevada letalidade e importantes desafios terapêuticos

decorrentes da ausência de protocolos padronizados e da variabilidade na resposta aos agentes antimicrobianos. Entre as espécies do gênero *Conidiobolus*, *Conidiobolus lamprauges* (*Neoconidiobolus lamprauges*) destaca-se como o principal agente etiológico em ovinos, equinos e caninos, assumindo relevância na medicina veterinária. Este capítulo reúne e discute as evidências disponíveis sobre a suscetibilidade *in vitro* de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) aos fármacos com atividade antifúngica, antibacteriana e antiparasitária, bem como as interações entre esses compostos, com o objetivo de sintetizar o conhecimento atual e identificar perspectivas terapêuticas promissoras. Para esse propósito, foi realizada uma revisão descritiva e qualitativa da literatura científica. As evidências analisadas indicam que a terbinafina apresenta a maior atividade antifúngica *in vitro*, com as menores concentrações inibitórias entre os fármacos avaliados. Além disso, as associações entre miltefosina e azitromicina e entre sulfametoxazol e trimetoprima demonstram efeito sinérgico promissor, sugerindo potencial para otimização das estratégias terapêuticas. Apesar desses avanços, a escassez de estudos e de isolados clínicos disponíveis evidencia a necessidade de investigações adicionais e da validação *in vivo* dessas abordagens, a fim de subsidiar o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais seguros e eficazes para o controle da conidiobolomicose.

Palavras-chave: conidiobolomicose, *Conidiobolus lamprauges*, testes de suscetibilidade, tratamento.

Abstract

Conidiobolomycosis is an emerging fungal infection affecting both humans and animals, characterized by high mortality rates and significant therapeutic challenges resulting from the lack of standardized treatment protocols and the variable response to currently available antimicrobial agents. Among the species of the genus *Conidiobolus*, *Conidiobolus lamprauges* (*N. lamprauges*) is recognized as the primary etiological agent affecting sheep, horses, and dogs, representing an important concern in veterinary medicine. This chapter summarizes and discusses the available evidence on the *in vitro* susceptibility of *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) to antifungal, antibacterial, and antiparasitic agents, as well as the interactions among these compounds, aiming to synthesize the current state of knowledge and identify promising therapeutic strategies. To achieve this, a descriptive and qualitative literature review was conducted. The available evidence indicates that terbinafine exhibits the highest *in vitro* antifungal activity, showing the lowest inhibitory concentrations among the drugs evaluated. In addition, the combinations of miltefosine plus azithromycin and sulfamethoxazole plus trimethoprim demonstrated promising synergistic effects, suggesting potential therapeutic benefits. Despite these advances, the limited number of available studies and clinical isolates highlight the need for further investigations and *in vivo* validation to support the development of safer and more effective therapeutic protocols for the management of conidiobolomycosis.

Keywords: conidiobolomycosis, *Conidiobolus lamprauges*, susceptibility testing, treatment.

Origem do texto

Este capítulo foi elaborado a partir da monografia intitulada Terapia antimicrobiana contra *Conidiobolus lamprauges*: uma revisão da literatura, apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. O texto foi revisado, atualizado e adaptado para o formato de capítulo de livro,

com reorganização da estrutura e atualização da literatura científica, preservando o tema central da obra original a qual não foi publicada anteriormente.

Introdução

A conidiobolomicose é uma infecção fúngica causada pelo patógeno do gênero *Conidiobolus*, amplamente distribuído no ambiente, em regiões de clima tropical. As espécies potencialmente patogênicas aos mamíferos incluem *Conidiobolus coronatus*, *Conidiobolus incongruus* e *Conidiobolus lamprauges* (*N. lamprauges*). Os hospedeiros imunocomprometidos são os mais suscetíveis à infecção, e as principais vias de entrada do agente etiológico no hospedeiro são a via aerógena, com a inalação dos esporos do fungo, as lesões na pele ou mucosas orofaríngeas, assim como pode ocorrer a infecção por vetores (HUMBER *et al*., 1989; NIE *et al*., 2021; AQUINO *et al.*, 2023).

C. lamprauges (*N. lamprauges*) acomete predominantemente equinos e ruminantes, especialmente ovinos e caprinos. Em seres humanos, infecções por essa espécie são raras, mas já foram relatados casos de infecção fúngica disseminada (KIMURA *et al.,* 2011; MUSTAFA *et al*., 2015; NIE *et al*., 2021; AQUINO *et al*., 2023).

A doença manifesta-se clinicamente em animais por uma rinite granulomatosa, na qual se observa aumento do volume nasal, deformidades craniofaciais, dificuldade respiratória e secreção nasal crônica. Em animais infectados pelo agente fúngico, outras alterações incluem anorexia, dispneia, obstrução nasal, respiração ruidosa e assimetria craniofacial. Na patologia, as lesões apresentam aparência macroscopicamente amarelada, friável e irregular, enquanto a análise histológica demonstra inflamação granulomatosa crônica multifocal, com hifas envoltas por material compatível com o fenômeno de *Splendore-Hoeppli* (FURLAN *et al*., 2010; PEDROSO *et al*., 2018). Esse fenômeno é uma característica histopatológica definida por material amorfo, eosinofílico, que se deposita ao redor das hifas fúngicas. Considerado uma reação antígeno-anticorpo e resultado da degranulação de eosinófilos, é um achado comum na conidiobolomicose em hospedeiros imunocompetentes, embora não seja exclusivo e possa ser visto também em pitiose e basidiobolomicose (UBIALI *et al*., 2013). A sua ausência tem sido associada a imunossupressão (AGUIAR *et al*., 2014).

Apesar de ser reconhecida a gravidade dos sinais clínicos, ainda não existe consenso sobre o mecanismo exato de infecção. Contudo, a predileção do patógeno pela região facial, especialmente as cavidades nasais, indica que a inoculação ocorre principalmente pela inalação de conídios presentes no solo ou em material orgânico em decomposição. Alternativamente, a infecção pode ser facilitada por traumas na mucosa nasal ou pela ação de vetores artrópodes, com o processo infeccioso iniciando na mucosa e

se estendendo aos tecidos adjacentes, como os seios paranasais e a órbita ocular (HUMBER *et al*., 1989; FURLAN *et al*., 2010; BARBOSA *et al*., 2025).

Casos de infecção por *Conidiobolus* spp. em animais foram registrados em todas as regiões do Brasil, tendo maior ocorrência nas regiões Centro-Oeste e Nordeste. Ovinos são particularmente a espécie animal frequentemente acometida, fato que se relaciona ao seu hábito de pastejo próximo ao solo, facilitando a inalação dos esporos e, subsequentemente, formação de lesões nasofaríngeas e rinofaciais. Esses achados epidemiológicos e clínicos ressaltam a importância de se considerar fatores ambientais e comportamentais na abordagem e manejo da doença (SILVA *et al*., 2007b; BOABAID *et al*., 2008; RIET-CORREA *et al*., 2008; DE PAULA *et al*., 2010; AGUIAR *et al*., 2014; PEIXOTO *et al*., 2014; WEIBLEN *et al*., 2016; DE CARMO *et al*., 2020).

A ausência de uma terapia eficaz para *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) resulta em elevada mortalidade em animais, particularmente em ovinos, nos quais, surtos apresentam letalidade de até 100% (BOABAID *et al*., 2008; RIET-CORREA *et al*., 2008; FURLAN *et al*., 2010). Os tratamentos convencionais com azóis e iodetos demonstram-se ineficazes na maioria dos casos (SILVA *et al*., 2007; PORTELA *et al*., 2010).

Testes de suscetibilidade *in vitro* têm explorado novas abordagens antimicrobianas, incluindo possíveis combinações terapêuticas envolvendo antifúngicos, antibacterianos e antiparasitários. Algumas dessas combinações apresentaram potencial sinérgico em estudos *in vitro*, sugerindo alternativas promissoras a serem estudadas para o tratamento. No entanto, as pesquisas ainda são limitadas, o que evidencia a necessidade de mais investigações para definir um protocolo terapêutico eficaz e reduzir a mortalidade associada à infecção (STEFANELLO *et al*., 2018; TONDOLO *et al*., 2018).

Diante do exposto, este capítulo visa analisar as evidências disponíveis sobre a eficácia *in vitro* dos antimicrobianos como potenciais opções terapêuticas para conidiobolomicose causada por *C. lamprauges* (*N. lamprauges*). Com o propósito de investigar o tema, realizou-se uma revisão descritiva e qualitativa da literatura científica, por meio de buscas nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ScienceDirect. Para a realização das buscas, foram utilizadas combinações de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): “Entomophthorales”, “Conidiobolomycosis”, “Conidiobolomicose”, “*Conidiobolus lamprauges*”, “*Conidiobolus* spp.”, “therapy”, “treatment” e “tratamento”. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis nas bases de dados supracitadas em português, inglês e/ou espanhol e que descreviam sobre a terapia antimicrobiana *in vitro* anti-*C. lamprauges*. Foram excluídos da análise artigos que não traziam informações referentes à temática da pesquisa ou que continham informações duplicadas.

Conidiobolomicose

Fungos do gênero *Conidiobolus* (ordem Entomophthorales, família Ancylistaceae) são organismos filamentosos saprófitas com distribuição mundial em regiões tropicais e subtropicais, frequentemente isolados de amostras de solo, insetos e matéria orgânica em decomposição (GRIGANSKY *et al*., 1999; BOABAID *et al*., 2008; VILELA *et al*., 2010; SILVA *et al*., 2022). Dentre as espécies patogênicas descritas, *Conidiobolus coronatus*, *Conidiobolus incongruus* e *Conidiobolus lamprauges* (*Neoconidiobolus lamprauges*) estão associadas a conidiobolomicose, uma infecção fúngica que se manifesta como inflamação granulomatosa nas estruturas nasais e tecidos subcutâneos da face (VILELA *et al*., 2010; NIE *et al*., 2021). Essa infecção pode acometer humanos, além de várias espécies animais, como ovinos, caprinos, equinos e caninos, com relatos em todas as regiões brasileiras, embora com maior incidência nos estados das regiões Centro-Oeste e Nordeste (WEIBLEN *et al*., 2016; DE CARMO *et al*., 2020).

A exposição aos materiais orgânicos contaminados é o principal fator de risco para a conidiobolomicose (AQUINO *et al*., 2023). Embora o mecanismo exato de infecção ainda não esteja completamente elucidado, acredita-se que a via de entrada mais comum seja a inalação de esporos presentes no ambiente ou a penetração por meio de traumas faciais, além da possível participação de vetores artrópodes (HUMBER *et al*., 1989; FURLAN *et al*., 2010).

A conidiobolomicose, também conhecida por entomoftoromicose ou rinoentomoftoromicose, apresenta manifestações clínicas variadas, dependendo da espécie hospedeira e do agente fúngico envolvido. A infecção por *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) caracteriza-se por um tropismo marcante pelas regiões nasais e nasofaríngeas (DE CARMO *et al*., 2020). Em ovinos, as formas clínicas mais observadas são a rinofaríngea, que acomete a região etmoidal, e a rinofacial, que atinge o vestíbulo nasal e estruturas dérmicas ao redor (WEIBLEN *et al*., 2016; AQUINO *et al*., 2023). Os sinais clínicos incluem secreção nasal serosa ou mucopurulenta, febre, perda de peso, dificuldade respiratória e exoftalmia unilateral associada à assimetria facial. Casos graves podem progredir para envolvimento neurológico, incluindo alterações comportamentais, letargia, andar em círculos e pressão cefálica contra objetos, devido à extensão da infecção ao lobo frontal cerebral (RIET-CORREA *et al*., 2008; WEIBLEN *et al*., 2016; DE CARMO *et al*., 2020).

A infecção por *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) também foi relatada em caprinos, com apresentação clínica envolvendo a presença de secreção nasal, dermatite em extremidades e perda de peso, porém sem as deformidades craniofaciais típicas observadas em ovinos (DE CARMO *et al.*, 2020).

Humber *et al.* (1989) descreveram o primeiro caso de infecção equina causada por *C. lamprauges* (*N. lamprauges*), em uma égua que apresentou sangramento nasal

persistente e emagrecimento progressivo. A necropsia revelou massas granulomatosas contendo nódulos, "kunkers", semelhantes aos observados na pitiose equina, por *Pythium insidiosum*; porém, a cultura laboratorial confirmou a presença de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*).

Em humanos, a doença manifesta-se como rinoficomicose crônica, com eritema progressivo, edema e espessamento cutâneo na região nasal, frequentemente levando a deformações visíveis (KIMURA *et al*., 2011). Embora tratamentos eficazes tenham sido relatados em humanos e equinos, os casos em ovinos no Brasil apresentam prognóstico reservado a desfavorável, com mortalidade elevada e falhas terapêuticas associadas ao diagnóstico tardio e à progressão rápida da doença (TADANO *et al*., 2005; MUSTAFA *et al*., 2015; WEIBLEN *et al*., 2016; SILVA *et al*., 2022).

Diagnóstico

O diagnóstico da conidiobolomicose envolve uma abordagem integrada que combina exames clínicos, histopatológicos, microbiológicos e, quando disponíveis, métodos moleculares. Nos casos observados em ovinos, as necrópsias revelaram lesões macroscópicas características, com áreas amareladas a esbranquiçadas, de consistência flácida e aspecto nodular, semelhantes à massas tumorais friáveis. Essas lesões apresentam superfície irregular, evidenciando um processo inflamatório crônico e severo (TAN *et al*., 2010; AGUIAR *et al*., 2014; AQUINO *et al*., 2023). Microscopicamente, a inflamação se manifesta pela proliferação de tecido conjuntivo infiltrado por linfócitos, macrófagos, neutrófilos, células gigantes e eosinófilos, estes últimos dispostos em torno de áreas necrosadas. As hifas do fungo são visualizadas no centro dessas lesões, associadas ao fenômeno de *Splendore-Hoeppli*, o qual indica resposta imune específica à presença do patógeno (FURLAN *et al.*, 2010; AGUIAR *et al*., 2014).

O exame histológico também demonstra que a conidiobolomicose segue um curso clínico insidioso, com desenvolvimento lento das lesões, dificultando o reconhecimento precoce da infecção. Isso frequentemente leva ao diagnóstico tardio, agravando a extensão tecidual comprometida e dificultando a eficácia terapêutica, o que contribui para os altos índices de letalidade observados (RIET-CORREA *et al*., 2008; SILVA *et al*., 2022). A observação direta das características morfológicas do fungo é uma etapa importante: as colônias deste agente microbiano apresentam hifas hialinas, cenocíticas, com ramificações escassas, diâmetro entre 5 a 30 µm e, em algumas vezes, podem ser observadas septações raras, predominantemente em regiões distais. Em alguns casos, nota-se dilatação bulbosa nas extremidades das hifas ou conídios (VILELA *et al*., 2010; AQUINO *et al*., 2023). O uso de colorações especiais, como prata metenamina de *Grocott* e ácido periódico de *Schiff* (PAS), é essencial para evidenciar a presença das hifas em tecidos, aumentando a

sensibilidade do diagnóstico histológico (ISA-ISA *et al*., 2012; PEIXOTO *et al*., 2014; PEDROSO *et al*., 2018).

O isolamento microbiológico é realizado principalmente em meios de cultura como o ágar Sabouraud dextrose e ágar batata, apresentando crescimento intenso. Inicialmente, as colônias são cremosas e lisas, tornando-se rugosas com o tempo. A espécie se desenvolve bem em temperaturas elevadas, como 37°C, característica que pode justificar a sua maior prevalência em regiões quentes do Brasil, como o Centro-Oeste e o Nordeste (HUMBER *et al*., 1989; SILVA *et al*., 2022). Adicionalmente, métodos moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sequenciamento gênico, além de técnicas imuno-histoquímicas, são indispensáveis para a identificação definitiva da espécie fúngica envolvida na infecção (DE PAULA *et al*., 2010; TAN *et al*., 2010; NIE *et al*., 2020; BARBOSA *et al*., 2025).

Tratamento

O tratamento ideal para a conidiobolomicose ainda não está estabelecido, e os relatos disponíveis na literatura indicam elevadas taxas de mortalidade nos casos diagnosticados (AQUINO *et al*., 2023). Esse cenário é particularmente evidente em ovinos, nos quais, mesmo com a administração de terapias antifúngicas, a evolução clínica geralmente é desfavorável. Em um caso ocorrido na Índia, o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima (44 mg/kg) não foi eficiente para três ovinos infectados por *C. incongruus,* conforme relatado por Morris *et al*. (2001).

Ximenes *et al*. (2007) descreveram um caso de *Conidiobolus* spp., em que o uso de iodeto de sódio intravenoso (100 mg/kg, quatro aplicações semanais) resultou na regressão dos sinais clínicos sem recorrência em dois animais acometidos por conidiobolomicose rinofacial em estágio inicial.

Em outro surto de conidiobolomicose descrito por Boabaid *et al*. (2008), 12 ovinos foram infectados e todos vieram a óbito em aproximadamente 20 dias. Três desses animais foram submetidos a tratamento com iodeto de potássio (1 g/dia, por até 15 dias), porém sem sucesso terapêutico.

Ademais, em um caso evidenciado por Riet-Correa *et al*. (2008), a administração oral de iodeto de potássio (7 mg/kg) resultou em redução da lesão após cinco dias, mas o animal veio a óbito. Em outro caso do mesmo estudo, o tratamento combinado com iodeto de potássio por dois meses e aplicação local de cetoconazol a 2% por mais três meses também foi ineficaz, levando à piora clínica e ao sacrifício do animal após seis meses.

Na Paraíba, Portela *et al*. (2010) diagnosticaram sete focos da enfermidade em ovinos e trataram seis dos oito animais acometidos com fluconazol (10 mg/kg), porém todos os casos evoluíram para óbito. Normalmente, ovinos com manifestações clínicas morrem ou

necessitam de eutanásia entre 7 e 15 dias após o início dos sinais clínicos. A rápida progressão da conidiobolomicose após o aparecimento dos primeiros sinais clínicos pode explicar a baixa eficácia das terapias empregadas, em especial o iodeto de potássio, frequentemente associado à falha terapêutica (RIET-CORREA *et al*., 2008; AGUIAR *et al*., 2014).

No entanto, em equinos infectados por *Conidiobolus* spp., o tratamento se mostrou eficaz. Taintor *et al*. (2004) relataram o tratamento de duas éguas prenhes com fluconazol (dose não especificada no estudo). Observou-se uma melhora significativa dos sinais clínicos em poucos dias, levando à interrupção do tratamento após aproximadamente 6 a 8 semanas (cerca de 42 a 56 dias). Além disso, Steiger & Williams (2000) descreveram um tratamento bem-sucedido em um equino infectado por *Conidiobolus coronatus*. O protocolo envolveu o uso de iodeto de sódio (20%) por sete dias, combinado com iodeto orgânico (Etilenodiamina hidroiodeto 4,57%) administrado por um período superior a um ano.

Em caninos, o itraconazol mostrou-se um fármaco com potencial terapêutico. Bauer *et al*. (1997) relataram a resolução completa de lesões orais e nasais de conidiobolomicose em um cão tratado com itraconazol a 10mg/kg. Além disso, Hawkins *et al*. (2006) descreveram sucesso na terapia com itraconazol na mesma dosagem num cão acometido pela infecção na região nasal e pulmonar, mesmo enquanto o animal recebia terapia imunossupressora e quimioterapia.

O tratamento da conidiobolomicose em humanos ainda representa um desafio clínico, principalmente devido à raridade dos casos e a ausência de consenso quanto à terapêutica mais eficaz, uma vez que a terapia ideal, sua posologia e a duração apropriada, ainda, não estão bem estabelecidas (PORTELA *et al*., 2010; KIMURA *et al*., 2011; ISA-ISA *et al*., 2012). Alguns estudos promissores de fármacos como possíveis opções terapêuticas em hospedeiros exigem uma terapia de longo período, o que também se torna uma problemática. No entanto, soluções saturadas dos fármacos como iodeto de potássio, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, anfotericina B e terbinafina têm sido empregados com resultados bastante variados (GUARRO *et al*., 1999; TADANO *et al*., 2005; FISCHER *et al*., 2008; VILELA *et al*., 2010; TONDOLO *et al*., 2018).

Fischer *et al*. (2008) relataram sucesso terapêutico em caso de infecção por *C. coronatus* com a associação de itraconazol (200 mg/dia) e terbinafina (250 mg/dia), por um ano, apesar do isolado apresentar resistência a ambos os fármacos em monoterapia. De forma semelhante, Tadano *et al*. (2005) descreveram resposta significativa para conidiobolomicose em humano com o uso combinado de cetoconazol e solução saturada de iodeto de potássio por 180 dias, resultando em progressiva regressão das lesões, embora o relato não descreva a cura total do paciente.

Outras combinações também apresentaram bons resultados frente a *Conidiobolus* spp., como o emprego de iodeto de potássio com itraconazol (ARORA *et al*., 2016; SHARATH *et al*., 2024) e o itraconazol associado a anfotericina B (CHOWDHARY *et al*., 2010). É importante destacar que, quando o tratamento é iniciado precocemente, o prognóstico em humanos tende a ser favorável, com rara mortalidade (ISA-ISA *et al*., 2012).

Entretanto, de forma geral, o tratamento ainda é desafiador, uma vez que as terapias mais promissoras exigem longos períodos de administração, o que pode comprometer a função hepática e renal devido à toxicidade associada ao uso prolongado dos fármacos antifúngicos (TADANO *et al*., 2005; KIMURA *et al*., 2011), bem como, a adesão e eficácia terapêutica. Além disso, deformidades faciais resultantes da infecção podem demandar intervenções cirúrgicas corretivas (VILELA *et al*., 2010).

Testes de suscetibilidade *in vitro* de antimicrobianos frente a *Conidiobolus lamprauges* (*Neoconidiobolus lamprauges*)

A busca por alternativas terapêuticas eficazes para o tratamento das infecções causadas por *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) tem motivado estudos de reposição farmacológica, envolvendo avaliações de diferentes classes de fármacos em ensaios de suscetibilidade *in vitro*. Entre os compostos investigados, destacam-se antifúngicos, antibacterianos e antiprotozoários, cuja atividade tem sido determinada por meio do método de microdiluição em caldo, conforme as recomendações do protocolo M38-A2 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Essa abordagem permite a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), parâmetro amplamente utilizado para comparar a atividade das diferentes substâncias frente ao patógeno. De modo geral, os estudos evidenciam diferenças importantes na suscetibilidade de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) aos compostos avaliados, com destaque para a terbinafina, que tem apresentado os menores valores de CIM e, consequentemente, a maior atividade antifúngica entre os fármacos testados. Esses achados reforçam o potencial da terbinafina como uma alternativa promissora para o tratamento da conidiobolomicose, embora estudos adicionais, especialmente *in vivo*, sejam necessários para confirmar sua eficácia e segurança nas diferentes espécies acometidas. A Tabela 1 reúne os principais resultados dos ensaios de suscetibilidade descritos na literatura.

A suscetibilidade *in vitro* de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) frente a diferentes fármacos antimicrobianos tem sido investigada, revelando perfis de sensibilidade e resistência variados e interações importantes entre os antimicrobianos. Em um estudo realizado por Guarro *et al*. (1999) investigou-se a suscetibilidade de um isolado de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) a diversos antifúngicos. Os resultados indicaram resistência ou suscetibilidade variável para a maioria dos compostos testados, com concentrações

inibitórias mínimas (CIM) de 8 µg/ml para anfotericina B (AMB), cetoconazol (CTZ) e miconazol (MCZ) (CIM 100%). Para o fluconazol (FLZ) e itraconazol (ITZ), as CIM foram de 32 µg/ml, enquanto a flucitosina (FCT) apresentou uma CIM de 256 µg/ml.

Posteriormente, Kimura *et al*. (2011) determinaram a suscetibilidade de um isolado de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) de origem humana. Este estudo encontrou CIM de 0,5 e 1 µg/ml para itraconazol (ITZ) (CIM 100% após 24 e 48 horas,respectivamente) e 0,25 e 1 µg/ml para miconazol (MCZ) (CIM 50%). A terbinafina (TRB) demonstrou CIM 50% de 0,03 e 0,125 µg/ml. No entanto, foi observada resistência para AMB com CIM de 4 e 8 µg/ml (CIM 100%), posaconazol (POS) com 4 µg/mL, e voriconazol (VOR) com CIM superiores a 16 µg/ml (CIM 100%). Testes de sinergismo entre ITZ+TRB e POS+TRB foram interpretados como indiferentes.

Tondolo *et al.* (2013) avaliaram seis isolados de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) provenientes de ovinos quanto à sensibilidade a diferentes antifúngicos. As CIM 100%, após 48 horas, foram: AMB (1 µg/ml), ITR (1-32 µg/ml), POS (2-32 µg/ml) e VOR (>16 µg/ml). O cetoconazol apresentou CIM 50% entre 8-32 µg/ml, enquanto fluconazol e flucitosina apresentaram CIM 50% superiores a 64 µg/ml, indicando baixa atividade antifúngica. A terbinafina demonstrou melhor desempenho, com CIM 80% variando entre 0,06-0,5 µg/ml.

Stefanello *et al*. (2018) e Tondolo *et al*. (2018) foram os primeiros a investigar a atividade *in vitro* de azitromicina (AZI), dapsona (DAP) e miltefosina (MTF) contra sete isolados de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*). Além desses compostos, também foram analisados fármacos antifúngicos e antibacterianos previamente conhecidos. Individualmente, as CIM encontradas foram: anfotericina B (0,25-1,0 µg/ml), MCZ (2,0-8,0 µg/ml), TRB (0,25-2,0 µg/ml), VOR (512 µg/ml), sulfametoxazol+trimetoprima (32/6,4-256/51,2 µg/ml), AZI (>64 µg/ml), DAP (>32 µg/ml) e MTF (2-16 µg/ml). De modo geral, os isolados foram considerados resistentes ou pouco suscetíveis à maioria dos fármacos, exceto pela terbinafina, que foi eficaz ao inibir os isolados testados.

Tabela 1
Avaliação da suscetibilidade in vitro de antimicrobianos contra Conidiobolus lamprauges (*Neoconidiobolus lamprauges*)

Classe Farmacológica	Mecanismo de Ação (Referência)	Fármacos	Nº de isolados avaliados	CIM (µg/mL)	Referência
Poliênicos	Liga-se ao ergosterol, formando poros na membrana (a)	Anfotericina B	1	8	Guarro *et al.*, 1999.
			6	1	Tondolo *et al.*, 2013.
			1	4 (24h), 8 (48h)	Kimura *et al.*, 2011.
			7	0,25 - 1	Stefanello *et al.*, 2018.
Triazóis	Inibe a síntese de	Itraconazol	1	32	Guarro *et al.*, 1999.
			6	1 - 32	Tondolo *et al.*,

					2013.
			1	0,5 (24h), 1 (48h)	Kimura *et al.*, 2011.
			6	> 16	Tondolo *et al.*, 2013.
		Voriconazol	1	> 16	Kimura *et al.*, 2011.
	ergosterol (b)		7	512	Stefanello *et al.*, 2018.
		Posaconazol	6	2 - > 32	Tondolo *et al.*, 2013.
			1	4 (24h), 4 (48h)	Kimura *et al.*, 2011.
		Cetoconazol	1	8	Guarro *et al.*, 1999.
			6	8 - 32	Tondolo *et al.*, 2013.
Imidazóis	Inibe a síntese de ergosterol (b)		1	8	Guarro *et al.*, 1999.
		Miconazol	1	0,25 (24h), 1 (48h)	Kimura *et al.*, 2011.
			7	2 - 8	Stefanello *et al.*, 2018.
			1	0,03 (24h), 0,125 (48h)	Kimura *et al.*, 2011.
Alilaminas	Inibe a esqualeno epoxidase (c)	Terbinafina	6	0,06 - 0,5	Tondolo *et al.*, 2013.
			7	0,25 - 2	Stefanello *et al.*, 2018.
		Anidulafungina	1	> 8	Kimura *et al.*, 2011.
			6	> 8	Tondolo *et al.*, 2013.
	Inibem a β-(1,3)-D-glucano da parede celular (d)	Caspofungina	1	> 8	Kimura *et al.*, 2011.
Equinocandinas			6	> 8	Tondolo *et al.*, 2013.
		Micafungina	1	> 8	Kimura *et al.*, 2011.
			6	> 8	Tondolo *et al.*, 2013.
Sulfonamidas	Inibição sequencial da síntese de ácidos nucleicos e proteínas (e)	Sulfametoxazol+ Trimetoprima	7	32/6,4-256/51,2	Stefanello *et al.*, 2018.
Macrolídeos	Bloqueia a síntese proteica bacteriana, ligando-se à subunidade 50S do ribossomo (f)	Azitromicina	7	> 64	Stefanello *et al.*, 2018.
Sulfonas	Inibe a síntese de folato, semelhante às sulfonamidas (e)	Dapsona	7	> 32	Stefanello *et al.*, 2018.
Antiprotozoários	Interfere na integridade da membrana	Miltefosina	7	2 - 16	Stefanello *et al.*, 2018.

	plasmática e tem propriedades antifúngicas (g)	

CIM: Concentração inibitória mínima; (a): Hamill *et al*., 2013; (b): Xu *et al*., 2010; (c): Ryder *et al*., 1992; (d): Kartsonis *et al*., 2003; (e): Hitchings *et al*., 1973; (f): Heidary *et al*., 2022; (g): Pinto-Martinez *et al*., 2018.

Diante da limitada atividade antifúngica isolada contra *C. lamprauges* (*N. lamprauges*), estudos demonstraram que determinadas combinações de antimicrobianos podem promover efeitos sinérgicos promissores (STEFANELLO *et al*., 2018; TONDOLO *et al*., 2018). A fundamentação teórica para o uso de associações medicamentosas baseia-se na premissa de que o sinergismo farmacológico ocorre quando a combinação de dois ou mais compostos resulta em uma atividade inibitória superior à soma dos efeitos observados individualmente (ODDS, 2003).

Stefanello *et al*. (2018) e Tondolo *et al*. (2018) destacaram o potencial terapêutico das combinações farmacológicas, juntamente com o reposicionamento de fármacos. Essa estratégia visa identificar novos usos para substâncias disponíveis no mercado, acelerando o desenvolvimento de terapias eficazes para infecções fúngicas raras e emergentes.

Dentre as combinações testadas *in vitro*, observaram-se taxas de sinergismo de 100% para miltefosina associada à azitromicina ou dapsona, e para a clássica combinação de sulfametoxazol com trimetoprima. A terbinafina, quando combinada com antifúngicos azólicos como miconazol, posaconazol e voriconazol, apresentou sinergismo em 71%. A associação entre azitromicina e dapsona também se destacou, com 85,7% de sinergismo. Esses achados reforçam o potencial dessas combinações no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas contra infecções por *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) (STEFANELLO *et al*., 2018; TONDOLO *et al*., 2018).

Por outro lado, os testes também revelaram interações indiferentes e antagonismos relevantes. A associação entre dapsona e terbinafina demonstrou antagonismo em 42,9% dos ensaios, assim como a combinação de dapsona com anfotericina B. Além disso, a combinação de sulfametoxazol + trimetoprima com antifúngicos não apresentou efeito sinérgico adicional, sendo classificada como indiferente em todos os casos avaliados (STEFANELLO *et al*., 2018; TONDOLO *et al*., 2018).

As associações medicamentosas avaliadas, incluindo antifúngicos, antibacterianos e antiparasitários, demonstraram respostas variadas frente aos isolados de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*), conforme apresentado na Tabela 2. Os resultados obtidos evidenciaram desde efeitos sinérgicos promissores até interações indiferentes ou mesmo antagonistas, o que ressalta a complexidade das interações farmacológicas envolvidas. Embora algumas

combinações tenham se mostrado promissoras, a variabilidade nas respostas reforça a necessidade de estudos mais amplos e sistematizados.

Tabela 2
Associação de fármacos in vitro contra Conidiobolus lamprauges (*Neoconidiobolus lamprauges)*

Fármacos associados (A/B)	Nº de isolados	CIM isolada (A/B)(µg/mL)	CIM na associação (µg/mL)	Sinergismo (%)	Indiferença (%)	Antagonismo (%)	Referência
AZI+AMB	7	AZI: > 64/ AMB: 0,25-1	AZI: 0,5-64/ AMB: 0,5-1	0	85,70	14,30	Stefanello *et al*., 2018.
AZI+CTX	7	AZI: > 64/ CTX: 32/6,4-256/51,2	AZI: 0,03-128/ CTX: 16/3,2-512/102,4	14,30	57,10	28,60	Stefanello *et al*., 2018.
AZI+DAP	7	AZI: > 64/ DAP: > 32	AZI: 0,5-0,5/ DAP:8-32	85,70	14,30	0	Stefanello *et al*., 2018.
AZI+MCZ	7	AZI: > 64/ MCZ: 2-8	AZI: 0,5-128/ MCZ: 0,25-64	57,10	28,60	14,30	Stefanello *et al*., 2018.
AZI+MTF	7	AZI: > 64/ MTF: 2-16	AZI: 4-16/ MTF: 0,25	100	0	0	Stefanello *et al*., 2018.
AZI+TRB	7	AZI: > 64/ TRB: 0,25-2	AZI: 0,5-64/ TRB: 0,125-1	0	100	0	Stefanello *et al*., 2018.
AZI+VOR	7	AZI: > 64/ VOR: 512	AZI: 0,5-64/ VOR: 4-512	0	100	0	Stefanello *et al*., 2018.
CTX + AMB	7	CTX: 32/6,4-256/51,2/AMB: 0,25-1	CTX: 4/0,8-128/25,6/AMB: 0,03-0,5	14,30	85,70	0	Stefanello *et al*., 2018.
CTX + DAP	7	CTX: 32/6,4-256/51,2/ DAP: > 32	CTX: 64/12,8-256/51,2/DAP: 0,125-0,125	0	85,70	14,30	Stefanello *et al*., 2018.
CTX + MCZ	7	CTX: 32/6,4-256/51,2/MCZ: 2-8	CTX: 4/0,8-64/12,8/MCZ: 0,3-2	42,90	57,10	0	Stefanello *et al*., 2018.
CTX + MTF	7	CTX: 32/6,4-256/51,2/MTF: 2-16	CTX: 4/0,8-64/12,8/MTF: 0,25-8,0	14,30	87,70	0	Stefanello *et al*., 2018.
CTX + TER	7	CTX: 32/6,4-256/51,2/TER: 0,25-2	CTX: 4/0,8-256/51,2/TER: 0,03-0,25	14,30	71,40	14,30	Stefanello *et al*., 2018.
CTX + VOR	7	CTX: 32/6,4-256/51,2/VOR: 512	CTX: 4/0,8-4/0,8/VOR 256-512	14,30	85,70	0	Stefanello *et al*., 2018.
DAP + AMB	7	DAP: > 32/ AMB: 0,25-1	DAP: 0,125-8 /AMB: 0,03-2	14,30	42,85	42,85	Stefanello *et al*., 2018.
DAP + MCZ	7	DAP: > 32/ MCZ: 2-8	DAP: 0,125-32/ MCZ: 2-4	42,90	57,10	0	Stefanello *et al*., 2018.
DAP + MTF	7	DAP: > 32/MTF: 2-16	DAP: 2-8/MTF: 0,25-0,25	100	0	0	Stefanello *et al*., 2018.
DAP + TRB	7	DAP: > 32/ TRB: 0,25-2	DAP: 0,25-32/ TRB: 0,50-4	0	57,10	42,90	Stefanello *et al*., 2018.
DAP + VOR	7	DAP: > 32/ VOR: 512	DAP: 0,25-32/ VOR: 256-512	0	100	0	Stefanello *et al*., 2018.

ITZ + TRB	1	ITZ: 0,5-1/TRB: 0,03-0,125	ITZ: 1/TRB: 0,06	0	100	0	Kimura *et al*., 2011.
MTF + AMB	7	MTF: 2-16/ AMB: 0,25-1	MTF: 8-32/ AMB: 0,03-0,06	0	71,40	28,60	Stefanello *et al*., 2018.
MTF + MCZ	7	MTF: 2-16/ MCZ: 2-8	MTF: 0,25-16/ MCZ: 0,25-8	0	85,70	14,30	Stefanello *et al*., 2018.
MTF + TRB	7	MTF: 2-16/ TRB: 0,25-2	MTF: 8-16/ TRB: 0,03-0,03	0	85,70	14,30	Stefanello *et al*., 2018.
MTF + VOR	7	MTF: 2-16/ VOR: 512	MTF: 0,25-8/ VOR: 64-512	0	100	0	Stefanello *et al.*, 2018.
POS + TRB	1	POS: 4/TRB: 0,03-0,125	POS: < 0,03/TRB: 0,125	0	100	0	Kimura *et al.*, 2011.
SMX + TMP	6	SMX: 128-1024/ TMP: 256-512	SMX: 4-8/ TMP: 8-32	100	0	0	Tondolo *et al.*, 2018.
SMX/TMP* + AMB	6	SMX/TMP*: 128-1024/256-512/ AMB: 1-2	SMX/TMP: 0,25/1-8/32/ AMB: 1-2	0	100	0	Tondolo *et al.*, 2018.
SMX/TMP* + ANI	6	SMX/TMP*: 128-1024/256-512/ ANI: > 512	SMX/TMP: 8/32-16/64/ ANI: 0,06-4	0	100	0	Tondolo *et al.*, 2018.
SMX/TMP* + CAS	6	SMX/TMP*: 128-1024/256-512/ CAS: 256-> 512	SMX/TMP: 4/16-16/64 CAS: 0,125-16	0	100	0	Tondolo *et al.*, 2018.
SMX/TMP* + MFG	6	SMX/TMP*: 128-1024/256-512/ MFG: 64-256	SMX/TMP: 0,25/1-16/64/ MFG: 0,06-64	0	100	0	Tondolo *et al.*, 2018.
SMX/TMP* + MCZ	6	SMX/TMP*: 128-1024/256-512/ MCZ: 4-16	SMX/TMP: 0,25/1-0,5/2/ MCZ: 4-16	0	100	0	Tondolo *et al.*, 2018.
SMX/TMP* + POS	6	SMX/TMP*: 128-1024/256-512/ POS: > 32	SMX/TMP: 4/16-8/32/POS: 0,003-0,03	0	100	0	Tondolo *et al.*, 2018.
SMX/TMP* + TRB	6	SMX/TMP*: 128-1024/256-512/TRB: 1-4	SMX/TMP: 0,25/1-4/16/TRB: 0,25-4	0	100	0	Tondolo *et al.*, 2018.
SMX/TMP* + VOR	6	SMX/TMP*: 128-1024/256-512/ VOR: > 512	SMX/TMP: 4/16-8/32/VOR: 0,015-4	0	100	0	Tondolo *et al*., 2018.
TRB + AMB	6	TRB: 1-4/ AMB: 1-2	TRB: 0,06-4/ AMB: 0,003-2	0	100	0	Tondolo *et al.*, 2018.
TRB + ANI	6	TRB: 1-4/ ANI: > 512	TRB: 0,5-4/ ANI: 0,06-1	0	100	0	Tondolo *et al*., 2018.
TRB + CAS	6	TRB: 1-4/ CAS: 256->512	TRB: 1-2/CAS: 0,125-4	0	100	0	Tondolo *et al*., 2018.
TRB + MFG	6	TRB: 1-4/	TRB: 0,06-2/	29	71	0	Tondolo *et*

		MFG: 64-256	MFG: 8-64				*al.*, 2018.
TRB + MCZ	6	TRB: 1-4/ MCZ: 4-16	TRB: 0,06-1/ MCZ: 0,06-8	71	29	0	Tondolo *et al*., 2018.
TRB + POS	6	TRB: 1-4/ POS: > 32	TRB: 0,06-4/ POS: 0,003-4	71	29	0	Tondolo *et al*., 2018.
TRB + VOR	6	TRB: 1-4/ VOR: > 512	TRB: 0,25-2/ VOR: 0,015-0,5	71	29	0	Tondolo *et al*., 2018.

CIM: Concentração inibitória mínima; AMB: anfotericina B; ANI: anidulafungina; AZI: azitromicina; CAS: caspofungina; CTX: cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprima na proporção de 5:1); DAP: dapsona; MCZ: miconazol; MFG: micafungina; MTF, miltefosina; POS, posaconazol; SMX: sulfametoxazol; TMP: trimetoprima; TRB: terbinafina; VOR: voriconazol; *: sulfametoxazol/trimetoprima na proporção de 1:4.

Considerações finais

A conidiobolomicose representa um importante desafio, tanto na medicina humana como na medicina veterinária, sobretudo devido à alta letalidade em rebanhos de pequenos ruminantes, insucesso terapêutico e perdas econômicas consideráveis na agropecuária. As dificuldades no tratamento são agravadas pela suscetibilidade reduzida aos antifúngicos disponíveis, bem como, ausência de protocolos terapêuticos padronizados e diagnóstico da infecção (VILELA *et al*., 2010; AGUIAR *et al*., 2014; WEIBLEN *et al*., 2016).

Nesse cenário, as investigações sobre novas abordagens terapêuticas são cruciais. A literatura analisada demonstra que a terbinafina se destacou como o antifúngico mais promissor em uso isolado, demonstrando a melhor atividade inibitória *in vitro* contra isolados de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*). Nesse contexto, a presente revisão bibliográfica reuniu e analisou evidências científicas sobre a atividade *in vitro* de diferentes fármacos antimicrobianos, de forma isolada ou em associações, incluindo os antifúngicos, antibacterianos e antiparasitários contra *C. lamprauges* (*N. lamprauges*).

Altas taxas de sinergismo em diversas combinações foram evidenciadas como: miltefosina + azitromicina (100%), miltefosina + dapsona (100%) e azitromicina + dapsona (85,7%). O sinergismo também foi notado entre sulfametoxazol e trimetoprima (100%) e entre terbinafina e antifúngicos azólicos (miconazol, posaconazol e voriconazol, com 71% de interações sinérgicas) (STEFANELLO *et al.*, 2018; TONDOLO *et al.*, 2018). Tais associações demonstraram ser promissoras e merecem atenção como candidatas para o desenvolvimento de protocolos de tratamento mais eficazes para a conidiobolomicose.

Sendo assim, para avançar no combate desta importante enfermidade, futuras pesquisas devem priorizar estudos *in vitro* e *in vivo* de novas classes farmacológicas e o estabelecimento de protocolos terapêuticos padronizados. A compreensão aprofundada da biologia e da patogênese do fungo oferece caminhos inovadores. A capacidade de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) de se adaptar e proliferar em temperaturas elevadas, como a temperatura corporal dos mamíferos (37°C-39°C), é um importante fator de virulência (GODOY *et al*., 2014; WEIBLEN *et al*., 2016). A superexpressão de proteínas como a

enolase a 37°C, uma enzima glicolítica associada à patogenicidade e interação patógeno-hospedeiro, em outros microrganismos, evidencia a necessidade de elucidar sua função e localização celular específica em *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) (DA SILVA *et al*., 2012). Adicionalmente, a identificação de proteínas imunorreativas, como as de 53 kDa e 198 kDa, que se mostraram imunodominantes em ovinos naturalmente infectados, abre perspectivas para o desenvolvimento de métodos de diagnóstico sorológico precoce e até mesmo de vacinas (SILVA *et al*., 2015).

O diagnóstico precoce, potencializado por avanços moleculares e imunológicos (AQUINO *et al*., 2023) é fundamental para possibilitar a implementação de estratégias de tratamento em estágios iniciais da doença, aumentando as chances de sucesso terapêutico. Portanto, o investimento em pesquisas que desvendem os aspectos moleculares e imunológicos de *C. lamprauges* (*N. lamprauges*) é necessário para aprimorar o controle e o tratamento da infecção causada por esse agente etiológico.

Embora a terbinafina se destaque como o antifúngico mais promissor *in vitro*, a resposta variada dos isolados frente aos diferentes fármacos evidencia a complexidade do tratamento e a necessidade urgente de estratégias terapêuticas alternativas. Combinações como miltefosina + azitromicina e sulfametoxazol + trimetoprima mostraram sinergismo em 100% dos isolados avaliados, despontando como opções terapêuticas viáveis diante da resistência observada em avaliações isoladas. Por outro lado, interações antagonistas, como dapsona associada à terbinafina, alertam para a importância de uma seleção criteriosa de combinações medicamentosas.

Há potencial do reposicionamento de fármacos não-antifúngicos, como a azitromicina e a miltefosina, no enfrentamento da micose gerada por *C. lamprauges* (*N. lamprauges*). No entanto, a transposição dos achados laboratoriais para a prática clínica ainda depende de estudos *in vivo*, que avaliem não apenas a eficácia, mas também a farmacocinética, os efeitos adversos e o estágio clínico da infecção. Soma-se a isso a necessidade de padronização de métodos diagnósticos precoces, que possibilitem intervenções antes da progressão para estágios irreversíveis.

São críticas as lacunas no manejo atual da conidiobolomicose e elas podem ser contornadas pela abordagem integrada, envolvendo pesquisa básica, validação clínica e desenvolvimento farmacêutico, reduzindo assim a letalidade dos surtos, favorecendo o bem-estar animal e mitigando os impactos econômicos na pecuária.

Declarações

Financiamento. Não houve financiamento externo.

Conflitos de interesse. Não há conflitos de interesse.

Ética em pesquisa. Não se aplica.

Uso de inteligência artificial. O *ChatGPT* (OpenAI), versão GPT-5.5, foi utilizado exclusivamente para auxílio na correção gramatical e no refinamento da redação do texto. Todas as informações foram revisadas pelos autores.

Disponibilidade de dados. Os dados apresentados neste capítulo foram oriundos de uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos disponíveis nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, ScienceDirect e Scientific Electronic Library Online (Scielo).

Contribuição das autorias. Os autores contribuíram igualmente para o desenvolvimento do capítulo.

Referências

Aguiar, G. M. N. de, Simões, S. V. D., Santos, S. A., Marques, A. L. A., Silva, T. R. da, Dantas, A. F. M., & Riet-Correa, F. (2014). Epidemiological aspects of conidiobolomycosis in sheep in the semi-arid region of Northeast Brazil. *Ciência Rural*, 44(12), 2210-2216, 2014. https://doi.org/10.1590/0103-8478CR20131472

Aquino, C. A. Q. (2023). Surto de conidiobolomicose causado por *Conidiobolus lamprauges* em ovinos da região Alto-Oeste do Rio Grande do Norte, Brasil: relato de caso. 2023. 43 f. *Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró*.

Arora, N., Bhargava, E. K., & Rai, V. (2016). Nasal Conidiobolomycosis-The Unknown Threat. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 10(12), 1-2. https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21480.8946

Barbosa, C. C., Ferreira Filho, C. E. S., Silveira, N. S. S., Oliveira, C. M. C., Ferreira, T. T. A., Silveira, J. A. S., Duarte, M. D., Costa, P. S. C. da, Pereira, G. O., Brito, M. de F., & Barbosa, J. D. (2025). Conidiobolomycosis with neurological commitment in sheep in Pará, Brazil. *Ciência Rural*, 55(2), e20240016. https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20240016

Bauer, R., Lemarié, S., & Roy, A. (1997). Oral conidiobolomycosis in a dog. *Veterinary Dermatology*, 8(2), 115-120. https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.1997.d01-9.x

Bento, D. P., Tavares, R., Martins, M. L., Faria, N., Maduro, A. P. Araújo, C. Ventura, F., & Mansinho, K. (2010). Atypical presentation of entomophthoromycosis caused by *Conidiobolus coronatus*. *Medical Mycology*, 48(8), 1099-1104. https://doi.org/10.3109/13693786.2010.497973

Boabaid, F. M., Ferreira, E. V., Peixoto, L., Gasparetto, N. D., Souza, R. L., Silva, M. C., Dutra, V., Nakazato, L., & Colodel, E. M. (2008). Conidiobolomicose em ovinos no estado de Mato Grosso. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 28(1), 77–81. https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000100012

Carmo, P. M. S., Uzal, F. A., Pedroso, P. M. O., & Riet-Correa, F. (2020). Conidiobolomycosis, cryptococcosis, and aspergillosis in sheep and goats: a review. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 32(6), 826-834. https://doi.org/10.1177/1040638720958338

Chowdhary, A., Randhawa, H. S., Khan, Z. U., Ahmad, S., Khanna, G., Gupta, R., Chakravarti, A., & Roy, P. (2010). Rhinoentomophthoromycosis due to *Conidiobolus coronatus*: a case report and an overview of the disease in India. *Medical Mycology*, 48(6), 870-879. https://doi.org/10.3109/13693786.2010.486010

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2017). *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi* (2nd ed.; CLSI standard M38-A2). Clinical and Laboratory Standards Institute.

da Silva, J. A. G., Paula, D. A. J., Silveira, M. M., Silva, M. C., Brandão, L. N. S., Pitchenin, L. C., Nakazato, L., & Dutra, V. (2012). Thermoregulated genes differentially expressed in *Conidiobolus lamprauges. Ciência Rural*, 42(9), 1610–1613. https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20150935

de Paula, D. A. J., Oliveira Filho, J. X., Silva, M. C., Colodel, E. M., Broetto, L., Pinto, P. M., Schrank, A., Nakazato, L., Dutra, V. (2010). Molecular characterization of ovine zygomycosis in Central Western Brazil. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 22(2), 274–277. https://doi.org/10.1177/104063871002200220

Fischer, N., Ruef, C., C. Ebnöther, & Bächli, E. B. (2008). Rhinofacial *Conidiobolus coronatus* infection presenting with nasal enlargement. *Infection*, 36(6), 594–596. https://doi.org/10.1007/s15010-008-8056-5

Furlan, F. H., Lucioli, J., Veronezi, L. O., Fonteque, J. H., Traverso, S. D., Nakazato, L., & Gava, A. (2010). Conidiobolomycosis caused by *Conidiobolus lamprauges* in sheep in the state of Santa Catarina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 30(7), 529–532. https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010000700003

Godoy, I., De Paula, D. A. J., Silveira, M. M., Brandão, L. N. S., Dutra, V., & Nakazato, L. (2014). Differential expression of proteins from the fungus *Conidiobolus lamprauges* grown at different temperatures. *Ciência Rural*, 44(3), 473-478. https://doi.org/10.1590/S0103-84782014000300014

Guarro, J., Aguilar, C., & Pujol, I. (1999). *In-vitro* antifungal susceptibilities of *Basidiobolus* and *Conidiobolus* spp. strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 44(4), 557–560. https://doi.org/10.1093/jac/44.4.557

Hawkins, E. C., Grooters, A. M., Cowgill, E. S., Proulx, D. R., Davainis, G. M., Ruslander, D. M. & Grindem, C.B. (2006). Treatment of *Conidiobolus* sp. pneumonia with itraconazole in a dog receiving immunosuppressive *Therapy. Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1479-1482. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb00769.x

Hamill, R. J. (2013). Amphotericin B Formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*, 73, 919-934. https://doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4

Heidary, M., Ebrahimi Samangani, A., Kargari, A., Kiani Nejad, A., Yashmi, I., Motahar, M., Taki, E., & Khoshnood, S. (2022). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(6), e24427. https://doi.org/10.1002/jcla.24427

Hitchings, G. H. (1973). Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole--I. *Journal of Infectious Diseases*, 128(Supplement 3), S433–S436. https://doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_3.s433

Humber, R. A., Brown, C. C., & Kornegay, R. W. (1989). Equine zygomycosis caused by *Conidiobolus lamprauges*. *Journal of Clinical Microbiology*, 27(3), 573–576. https://doi.org/10.1128/JCM.27.3.573-576.1989

Isa-Isa, R., Arenas, R., Fernández, R. F., & Isa, M. (2012). Rhinofacial conidiobolomycosis (entomophthoramycosis). *Clinics in Dermatology*, 30(4), 409–412. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.09.012

Ishikawa, F., Oishi, K., & Aida, K. (1983). Purification and immunological properties of chitin-binding hemagglutinin and β-n-acetylglucosaminidase produced by *Conidiobolus lamprauges*. *Agricultural and Biological Chemistry*, 47(1), 149–151. https://doi.org/10.1080/00021369.1983.10865601

Kartsonis, N. A., Nielsen, J., & Douglas, C. M. (2003). Caspofungin: the first in a new class of antifungal agents. *Drug Resistance Updates*, v. 6, n. 4, p. 197-218, 2003. https://doi.org/10.1016/S1368-7646(03)00064-5

Kimura, M., Yaguchi, T., Sutton, D. A., Fothergill, A. W., Thompson, E. H., Wickes, B. L. (2011). Disseminated human conidiobolomycosis due to *Conidiobolus lamprauges*. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(2), 752-756. https://doi.org/10.1128/JCM.01484-10

Morris, M., Ngeleka, M., Adogwa, A. O., Lalla, G., St-Germain, G., Higgins. R. (2001). Rhinocerebral zygomycosis in a sheep. *Canadian Veterinary Journal*, 42(3), 227-228. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1476464/?page=2

Mustafa, V. S., Guedes, K. M. R., Lima, E. M. M., Borges, J. R. J., & Castro, M. B. (2015). Diseases of the nasal cavity in small ruminants in the Federal District and the State of Goiás. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 35(7), 627–636. https://doi.org/10.1590/S0100-736X2015000700005

Nie, Y., Wang, Z.-M., Liu, X.-Y., & Huang, B. (2021). A morphological and molecular survey of *Neoconidiobolus* reveals a new species and two new combinations. *Mycological Progress*, 20, 1233-1241. https://doi.org/10.1007/s11557-021-01720-w

Odds, F. C. (2003). Synergy, antagonism, and what the chequerboard puts between them. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(1), 1-1. https://doi.org/10.1093/jac/dkg301

Pinto-Martinez, A. K., Rodriguez-Durán, J., Serrano-Martin, X., Hernandez-Rodriguez, V., & Benaim, G. (2018). Mechanism of action of miltefosine on *Leishmania donovani* involves the impairment of acidocalcisome function and the activation of the sphingosine-dependent plasma membrane Ca^{2+} channel. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(1), e01614-17. https://doi.org/10.1128/AAC.01614-17

Pedroso, P. M. O., Raymundo, D. L., Bezerra Júnior, P. S., Oliveira, E. C. de, Sonne, L., Dalto, A. G. C., & Driemeier, D. (2018). Rhinopharyngeal mycotic rhinitis in a Texel sheep in Rio Grande do Sul. *Acta Scientiae Veterinariae*, 37(2), 181–185. https://doi.org/10.22456/1679-9216.16248

Peixoto, T. C., Farias, S. S., Madureira, K. M., Macêdo, A. G. C., Filho, C. H. C. V., Lima, E. B., Nakazato, L., & Pescador, C. A. (2014). Conidiobolomicose nasofaríngea e rinocerebral em ovinos no Estado da Bahia. In *VII Encontro Nacional de Diagnóstico Veterinário (ENDIVET) e II Encontro Internacional de Sanidade de Animais de Produção* (pp. 1–2).

Portela, R. A., Riet-Correa, F., Garino Júnior, F., Dantas, A. F. M., Simões, S. V. D., & Silva, S. M. S. (2010). Diseases of the nasal cavity in ruminants in Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 30(10), 844-854. https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010001000007

Presley, S. J., Mello, J. H. F. & Willig, M. R. (2019). Checkerboard metacommunity structure: an incoherent concept. *Oecologia*, 190(2), 323-331. https://doi.org/10.1007/s00442-019-04420-1

Ribes, J. A., Vanover-Sams, C. L., Baker, D. J. (2000) .Zygomycetes in human disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(2), 236-301. https://doi.org/10.1128/CMR.13.2.236-301.2000

Ryder, N. S. (1992). Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. British *Journal of Dermatology*, 126(Supplement 39), 2-7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00001.x

Riet-Correa, F., Dantas, A. F. M., Azevedo, E. O., Simões, S. D. V., Silva, S. M. S., Vilela, R., & Mendoza, L. (2008). Outbreaks of rhinofacial and rhinopharyngeal zygomycosis in sheep in Paraíba, northeastern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 28(1), 29-35. https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000100006

Sharath, S., Bansal, A., Sinha, S. & Ahuja, A. (2024). Successful management of rhinofacial *Conidiobolus coronatus* infection with itraconazole monotherapy.*The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 112(1), 158-160. https://doi.org/10.4269/ajtmh.24-0196

Silva, S. M. M. S., Castro, R. S., Costa, F. A. L., Vasconcelos, A. C., Batista, M. C. S., Riet-Correa, F., & Carvalho, E. M. S. (2007a). Conidiobolomycosis in sheep in Brazil. *Veterinary Pathology*, 44(3), 314-319. https://doi.org/10.1354/vp.44-3-314

Silva, S. M. M. S Castro, R. S., Costa, F. A. L., Vasconcelos, A. C., Batista, M. C. S., Riet-Correa, F., Carvalho, E. M. S., & Lopes, J. B. (2007b). Epidemiology and clinical signs of conidiobolomycosis in sheep in the State of Piauí. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 27(4), 184-190. https://doi.org/10.1590/S0100-736X2007000400010

Silva, M. C., Godoy, I., Ubiali, D. G., Silveira, M. M., Pitchenin, L. C., Brandão, L. N. S. Dutra, V., & Nakazato, L. (2015). Immunoreactive proteins of *Conidiobolus lamprauges* isolated from naturally infected sheep. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 35(4), 344-348. https://doi.org/10.1590/S0100-736X2015000400006

Silva, R. B., Maggi, L. E., Santos, F. G. A., Araújo, A. V., Diniz, J. V. A., & Carvalho, C. M. (2022). Conidiobolomycosis in sheep in the state of Acre, Brazil. *Ars Veterinaria*, 38(1), 05-12. https://doi.org/10.15361/2175-0106.2022v38n1p05-12

Stefanello, J. R., Piasentin, F. B., Tondolo, J. S. M., Loreto, E. S., Dutra, V., Alves, S. H., & Santurio, J. M. (2018). *In vitro* assessment of antifungal, antibacterial, and antiprotozoal drugs against clinical isolates of *Conidiobolus lamprauges*. *Medical Mycology*, 57(5), 649-652. https://doi.org/10.1093/mmy/myy092

Steiger, R. R., & Williams, M. A. (2000). Granulomatous tracheitis caused by *Conidiobolus coronatus* in a horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(3), 311-314. https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014

Tadano, T., Paim, N. P., Hueb, M., & Fontes, C. J. (2005). Entomophthoramycosis (zygomycosis) caused by *Conidiobolus coronatus* in Mato Grosso (Brazil): case report. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38(2), 188-190. https://doi.org/10.1590/s0037-86822005000200013

Taintor, J., Crowe, C., Hancock, S., Schumacher, J., & Livesey, L. (2004). Treatment of Conidiobolomycosis with fluconazole in two pregnant mares. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 363-364. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02560.x

Tan, R. M. T. S. L., DeFrancisco, A. L., & Singh, K. (2010). Pathology in practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(8), 831-833. https://doi.org/10.2460/javma.236.8.831

Tondolo, J. S. M., Loreto, E. S., Dutra, V., Nakazato, L., Paula, D. A. J., Zanette, R. A., Alves, S. H., & Santurio, J. M. (2013). *In vitro* susceptibility of *Conidiobolus lamprauges* recovered from sheep

to antifungal agentes. *Veterinary Microbiology*, 166, 690-693. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.07.024.

Tondolo, J. S. M., Loreto, E. S., Jesus, F. P. K., Dutra, V., Nakazato, L., Alves, S. H., & Santurio, J. M. (2018). *In Vitro* assessment of antifungal drugs and sulfamethoxazole-trimethoprim against clinical isolates of *Conidiobolus lamprauges*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(4), 1-4. https://doi.org/10.1128/aac.01685-17

Ubiali, D. G., Cruz, R. A. S., De Paula, D. A. J., Silva, M. C., Mendonça, F.S., Dutra, V., Nakazato, L., Colodel E.M., & Pescador, C. A. (2013). Pathology of nasal infection caused by *Conidiobolus lamprauges* and *Pythium insidiosum* in sheep. *Journal of Comparative Pathology*, 149(2-3), 137-145. https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2013.01.001

Vilela, R., Silva, S. M. S., Riet-Correa, F., Dominguez, E., & Mendoza, L. (2010). Morphologic and phylogenetic characterization of *Conidiobolus lamprauges r*ecovered from infected sheep. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(2), 427-432. https://doi.org/10.1128/JCM.01768-09

Ximenes, F. H. B., Pereira, C. S., Leite, C. R., Gontijo, L. A., Mustafa, V. S., Gouvêa, L. V., Godoy, R. F., Castro, M. B., & Borges, J. R. J. (2007). Effect of sodium iodide by intravenous rout in the treatment of Zygomycosis in sheeps. *Archives of Veterinary Science*, 12, 242-243. https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/11153/7651

Xu, Y., *Sheng, C., Wang, W., Che, X., Cao, Y., Dong, G., Wang, S., Ji, H., Miao, Z., Yao, J., Zhang, W.* (2010). Structure-based rational design, synthesis and antifungal activity of oxime-containing azole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(9), 2942-2945. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.03.014

Weiblen, C., Pereira, D. I. B., Dutra, V., Godoy, I., Nakazato, L., Sangioni, L. A., Santurio, J. M., & Botton, S. A. (2016). Epidemiological, clinical and diagnostic aspects of sheep conidiobolomycosis in Brazil. *Ciência Rural*, 46(5), 839-846. https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20150935

Wüppenhorst, N., Lee, M.K., Rappold, E., Kayser, G., Beckervordersandforth, J., de With, K., Serr, A. (2010). Rhino-orbitocerebral zygomycosis caused by *Conidiobolus incongruus* in an immunocompromised patient in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(11), 4322-4325, 2010. https://doi.org/10.1128/JCM.01188-10